X

Leyden Dep

Lane Medical Library
JAN
LIBRARY

DE BETEEKENIS VAN INDOXYLURIE EN INDOXYLAEMIE, IN HET BIJZONDER VOOR ENKELE HUIDZIEKTEN

A. J. G. BELINFANTE

[1929]

DE BETEEKENIS VAN INDOXYLURIE EN INDOXYLAEMIE, IN HET BIJZONDER VOOR ENKELE HUIDZIEKTEN

JAN 22 1951
LIBRARY

Leyden

DE BETEEKENIS VAN INDOXYLURIE EN INDOXYLAEMIE, IN HET BIJZONDER VOOR ENKELE HUIDZIEKTEN

PROEFSCHRIFT TER VERKRIJGING VAN DEN GRAAD VAN DOCTOR IN DE GENEESKUNDE AAN DE RIJKS-UNIVERSITEIT TE LEIDEN, OP GEZAG VAN DEN RECTOR-MAGNIFICUS Dr. N. VAN WIJK, HOOGLEERAAR IN DE FACULTEIT DER LETTEREN EN WIJSBEGEERTE, VOOR DE FACULTEIT DER GENEESKUNDE TE VERDEDIGEN OP VRIJDAG 20 SEPTEMBER 1929, DES NAMIDDAGS TEN 4 URE

DOOR

AUGUST JAMES GEORGE BELINFANTE
GEBOREN TE 's-GRAVENHAGE

MAASSLUIS – J. VAN DER ENDT & ZOON – 1929

Digitized by the Internet Archive
in 2025

https://archive.org/details/debeteekenisvani0000augu

AAN MIJNE OUDERS.

AAN MIJNE VROUW.

Het verschijnen van dit proefschrift biedt mij een welkome gelegenheid, om U, Hoogleeraren, Lectoren en Privaatdocenten der Medische en Philosofische Faculteiten, mijnen dank te betuigen voor het van U genoten onderwijs.

Dat Gij, Hooggeleerde Siemens, *Hooggeachte Promotor, terstond bij Uwe komst in Leiden bereid waart om mij, den U onbekenden Promovendus, onder Uwe hoede te nemen, is mij een reden tot groote erkentelijkheid. De belangstelling, door U in mijn werk betoond, stel ik op hoogen prijs.*

Uw steun, Hooggeleerde Gorter, *mij in moeilijke oogenblikken verleend, zal ik steeds blijven gedenken.*

Een dankbaar gebruik heb ik gemaakt van de gastvrijheid, welke Gij, Hooggeleerde Van Leeuwen, *mij in de Utrechtsche Dermatologische Kliniek bood en welke het mij mogelijk maakte aan mijn proefschrift een noodzakelijke uitbreiding te geven.*

De keeren, dat ik te Rotterdam of Leiden in het Instituut voor Tropische Geneeskunde met U, Hooggeleerde Flu, *in aanraking mocht komen, waren voor mij evenzoovele malen een opwekking tot dieper nadenken en eigen studie.*

Een woord van bijzonderen dank wil ik hier richten tot U, Zeergeleerde Hermans. *Uw welwillende raad, Uw bezielende kritiek en Uw nimmer verflauwende belangstelling had ik bij de*

bewerking van mijn proefschrift niet kunnen missen. Hetgeen ik als Uw assistent, verbonden aan de Dermato-Venerologische Afdeeling van het Rotterdamsche Ziekenhuis voor Scheeps- en Tropische Ziekten, van U mocht leeren, acht ik voor mij van de grootste waarde. Wat ik buiten mijn eigenlijke werk aan U verplicht ben, laat zich in geen woorden uiten.

U, Zeergeleerde Verspyck Mijnssen, *dank ik voor de uitgebreide gelegenheid tot arbeiden, welke ik in Uw Ziekenhuis vond. De wijze, waarop Gij mij hebt ingeleid in laboratorium en kliniek der tropische ziekten, zal mij van veel nut zijn.*

De tijd, waarin ik onder Uw leiding, Zeergeleerde Hulshoff, *mocht werken, was voor mij uiterst leerzaam.*

U, Zeergeleerde Zoon, *ben ik in hooge mate erkentelijk voor den steun, die Gij mij bij mijn werk in de Utrechtsche Kliniek verleende.*

Voor Uwe technische hulp in het laboratorium breng ik U, waarde Bey *en* Van der Linden, *gaarne mijn dank.*

INHOUD.

HOOFDSTUK I.

Inleiding . . . . . bladz. 1

HOOFDSTUK II.

Literatuuroverzicht . . . . . bladz. 5

HOOFDSTUK III.

Over indoxylurie . . . . . bladz. 10

HOOFDSTUK IV.

Over indoxylaemie . . . . . bladz. 30

HOOFDSTUK V.

Techniek van het onderzoek . . . . . bladz. 34

HOOFDSTUK VI.

A. Urine-onderzoek . . . . . bladz. 41

B. Bloed-onderzoek . . . . . bladz. 62

HOOFDSTUK VII.

Slotbeschouwing . . . . . bladz. 66

Literatuuropgave . . . . . bladz. 69

HOOFDSTUK I.

Inleiding.

De gedachte, welke leidde tot dit onderzoek, werd gewekt door de mededeelingen van dermatologische zijden, waarin een belangrijk oorzakelijk moment voor verschillende huidziekten wordt gezocht in de werking van bij eiwitrotting in den darm ontstane giftige stoffen, welke na hun opneming in het organisme huidverschijnselen zouden veroorzaken.

Het bewijs voor deze meening blijft vaak beperkt tot opgaven over een klaarblijkelijk hoog gehalte van de urine aan indoxyl. In vele gevallen van huidziekten, welke in dit opzicht in beschouwing moeten worden genomen, blijkt een verandering van voeding, waarbij de eiwitten tot een minimum beperkt worden, een onmiskenbaren invloed in gunstigen zin uit te oefenen en wanneer nu bij urine-onderzoek het indoxylgehalte laag blijkt te zijn, is voor hen, die de rotting van eiwitten in den darm verantwoordelijk stelden, de gang van zaken volkomen duidelijk.

Deze meening heeft in de dermatologische literatuur uitgebreide verspreiding gevonden en in vrijwel elk hand- of leerboek wordt darmrotting als oorzaak van verscheidene huidziekten vermeld. Voorbeelden hiervan vindt men in mijn literatuuropgaven vermeld.

Dit en het alom erkende succes van een geneeswijze, welke

darmrotting zou tegengaan, deden mij het van voldoende belang schijnen, den hier aangeduiden samenhang nader te onderzoeken.

Het groote voorbehoud, waaronder de interne kliniek de indoxylurie hanteert, verplichtte mij, de vraag te stellen of indoxyl-bepalingen bij mijn onderzoek van waarde konden zijn en welke beteekenis indoxylurie heeft.

Hierbij bleek het mij van veel belang te zijn het indoxylgehalte van het bloedserum bij mijn onderzoek te betrekken. Mijn werk begon ik niet met de verwachting een resultaat in een bepaalde richting te zullen vinden.

De gegevens in de literatuur waren hiertoe te vaag of te weinig tegen kritiek bestand. Eigen waarnemingen waren te gering of lieten verscheidene verklaringen toe.

Zoo mijn onderzoek positieve resultaten opleverde, indien dus bij een of meer bepaalde huidziekten of bij een groep van eczemen regelmatig duidelijk verhoogde uitscheiding of circulatie van indoxyl werd gevonden, ware het zeer zeker van belang na te gaan, welke aetiologische waarde hieraan toe te kennen zou zijn, waaruit dan de beteekenis voor herkenning en behandeling van die groep van huidziekten zou kunnen volgen.

Bleef echter een dergelijke positieve uitkomst achterwege en toonden de door mij gevonden cijfers daarentegen aan, dat bij doelmatig onderzoek geenszins verhoogde indoxylaemie of indoxylurie regel is, of wel in hoog percentage bij bepaalde huidziekten voorkomt, dan ook had dit onderzoek zijn nut, in zooverre het er op zou kunnen wijzen, dat een meening, welke veel verbreiding in de literatuur vindt, op onvoldoende gegevens of op onjuist gewaardeerde feiten berust.

Wel hield ik mij voor oogen, dat een negatieve uitkomst van mijn onderzoek zou wijzen op niet veelvuldig samengaan van dermatosen en abnorme resorptie van rottingsproducten uit den darm (c. q. abnorme darmrotting), waardoor een oorzakelijk verband tusschen deze beide onwaarschijnlijk zou worden; dat echter hierdoor in geen enkel opzicht afbreuk zou worden

gedaan aan de feiten, waarop ik in den aanvang wees: dat n.l. een diëetwijziging, waarbij eiwitarme voeding wordt voorgeschreven, van onmiskenbaar gunstigen invloed is op verschillende dermatosen, waaraan ik hier wil toevoegen, dat het toedienen van darmdesinfectantia ook deze werking kan hebben. Evenmin wordt er iets veranderd aan het herhaalde malen waargenomen feit, dat hypo- of achylia gastrica veelvuldig voorkomt bij eczeemlijders en ook bij andere huidlijders, terwijl toediening van HCl voor vele huidpatiënten met name chronische eczematici gunstig effect heeft.

Al deze feiten dus blijven in het gestelde geval onverminderd van kracht; slechts de zoo vaak gegeven uitlegging, n.l. dat zoutzuurtekort, hetzij door het uitvallen van zijn bactericide kracht, hetzij door onvoldoende eiwitvertering, de rotting in den darm verhoogt, of wel, dat de groote hoeveelheid eiwit van de voeding meer rotting geeft, wordt al zeer onwaarschijnlijk.

Bij een negatief resultaat zou tevens te meer de aandacht gevestigd worden op de andere verklaringswijzen van de hier in aanmerking komende dermatosen, welke zich van de juist genoemde waarnemingen rekenschap geven.

In dit bestek kan ik deze richtingen slechts aanstippen.

Met den aard van de voeding staat in nauw verband de samenstelling van de darmflora, welke in zekere mate afhankelijk is van de gistings- of rottingsmogelijkheden, welke haar milieu biedt. Waar nu huidverschijnselen door diëetveranderingen beïnvloed worden, bestaat de mogelijkheid, dat wijziging van de darmflora hierbij een rol speelt. Hierbij kan men denken aan zuiver toxische werking van bacterieele afscheidingsproducten of endotoxinen of wel men kan de huidverschijnselen beschouwen als een allergische reactie van personen, die een overgevoeligheid bezitten tegen genoemde stoffen.

Dat hongeren o.a. eczemen en urticaria in enkele dagen kan doen verdwijnen, mag zelfs bij allergici niet zoo maar tot het besluit leiden, dat hier overgevoeligheid tegenover bepaalde spijzen of groepen van spijzen bestaat: vooreerst zal dit hon-

geren reeds van invloed zijn op de samenstelling van de darmflora; voorts is deze reactie op voedselonthouding te algemeen voorkomend, met name ook bij eczemen, waarvoor duidelijk een andere oorzaak is aan te wijzen.

Dat eczemen en mogelijk ook andere dermatosen — van urticaria behoef ik niet eens te spreken — op allergische basis kunnen ontstaan, is thans wel in hooge mate waarschijnlijk.

Het parallel of veelal afwisselend optreden van asthma bronchiale en eczeem is algemeen bekend. Meer dan 50 % van de asthmalijders, welke Storm van Leeuwen (44) in behandeling kreeg, hebben eczeem in hun anamnesen. In 16 van 50 ziektegeschiedenissen van asthmalijders van Tissot van Patot (45) is of was dit lijden gecombineerd met, of voorafgegaan door eczeem.

De groote aetiologische waarde, welke Storm van Leeuwen en anderen hechten aan klimaat- en huisstofallergenen en de onmiskenbare resultaten van hun behandeling, waarbij deze allergenen worden uitgeschakeld, maakt het zeer zeker gewenscht bij het onderzoek over allergische dermatosen aan deze groepen van allergenen voldoende aandacht te besteden. Nog zij hierbij herinnerd aan Rost's „spätexsudative Ekzematoide", welke eczeemgroep volgens Rost en Keller bij allergici voorkomt.

In andere richting ten slotte, gaan de onderzoekingen van hen, die een stoornis in de zuur-base verhouding van bloed en weefselvocht ook voor dermatosen verantwoordelijk achten. Of deze onderzoekingen iets zullen leeren over het vaak samengaan van hypochylie en eczemen of over de werking van HCl toediening bij dermatosen zijn thans slechts vragen.

Nog veel en velerlei onderzoek zal moeten geschieden voor de verhoudingen, welke er tusschen maag-darm verschijnselen in ruimsten zin en dermatosen bestaan, ons duidelijk zullen zijn.

HOOFDSTUK II.

Literatuuroverzicht.

Dat de huid, deel van het organisme, invloeden van de verschillende organen ondervindt en dat omgekeerd, de verrichtingen van de huid niet zonder beteekenis voor het geheele organisme kunnen zijn, is in alle tijden erkend. Over de innigheid van deze wisselwerking en over de wijze waarop zij tot stand komt, zijn ver uiteenloopende opvattingen gehuldigd, overeenkomende met de meeningen, welke in den loop der eeuwen de geneeskundige wetenschap hebben beheerscht.

Voor mijn onderzoek is het van belang na te gaan, welke waarde de verschillende schrijvers voor het ontstaan van dermatosen hebben toegekend aan maagdarmverschijnselen, met name aan de darmrotting.

Het waren vooral Bouchard (1882), Barthelemey (1896) Albu (1895), Mitour (1896) en Comby (1907), die gewezen hebben op rotting in den darm als oorzaak van eczemen en andere huidziekten, hetgeen door anderen als Herveroch (1897), Janowsky (1896), v. Noorden (1907) en Spiethoff (1908) ontkend werd.

Singer (1894) (46) nam abnorme darmwerking, met of zonder subjectieve darmklachten bij verscheidene dermatosen waar en vond een sterke indoxylurie, welke bij genezing van de aandoening daalde. Slechts twee gevallen worden vermeld, terwijl uit de beschrijving niet volgt, dat quantitatieve in-

doxylbepaling geschiedde. Zijn gevolgtrekking, dat darmrottingsproducten hier oorzaak van het huidlijden waren, is dus zeker voorbarig.

Freund (1894) schreef, dat hij „zeer veel" diaminen (indol enz.) in de urine bij erythema multiforme waarnam en dat „dus" darmrotting hiervan oorzaak was; waarom hij darmdesinfectantia als therapie aanbeveelt (47).

In 1912 wijst Spiethoff op het voorkomen van lage zoutzuurwaarden bij huidpatiënten (48). Hiervan acht hij darmrotting met intoxicatie en indoxylurie en daardoor dermatosen het gevolg. Na toediening van zoutzuur verbeteren de huidverschijnselen en „verdwijnt het indican". Op welke wijze de indoxylbepalingen werden gedaan, vermeldt hij niet. Spiethoff, en ook de andere schrijvers over dit onderwerp, houden er echter geen rekening mede, dat normaliter het zoutzuur reeds in de maag grootendeels gebonden wordt door de albumosen en peptonen (Hammarsten) terwijl de zuurgraad van den darminhoud van andere factoren schijnt af te hangen.

Lier en Porges (1913) laten zich minder stellig uit over het verband tusschen anaciditeit en huidziekten: dat rotting hierbij een rol speelt achten zij waarschijnlijk. Na 1½ tot 2 dagen zien zij bij HCl toediening genezing optreden (49).

Salomon (1913) zag bij urticaria vaak „indicanurie".

In de literatuur van de latere jaren komt duidelijk tot uiting, dat men voor het ontstaan van dermatosen velerlei factoren verantwoordelijk acht. Aan de darmrotting blijft men echter veel aandacht weiden.

Bloch (50) spreekt van een „facultative Beziehung: Haut-Stoffwechsel". Naast primaire „Krankheitsbereitschaft" acht hij een „reizauslösende Substanz" voor het tot stand komen van eczemen en andere huidziekten noodig. Deze stof zou dan door interne processen of in den darm ontstaan.

In hetzelfde jaar (1925) laat Singer, sprekende over de ontstaanswijzen van verschillende huidziekten, zich aldus uit (51): „Die wesentlichste Rolle dürfte vermehrte Eiweiszfäulnis im Darm spielen". Anaciditeit van de maag zou leiden

tot hypermotiliteit in het proximale darmgebied en tot rectale obstipatie met als gevolg eiwitrotting. Ik zal nog in de gelegenheid zijn er op te wijzen, dat men bij rectale obstipatie geen vermeerderde eiwitrotting behoeft te verwachten.

Ook Ehrmann (52) houdt vast aan een aetiologisch verband tusschen maagdarmstoornissen en huidziekten: „waarschijnlijk door eiwitsplitsingsproducten", en wel tengevolge van „darmrotting, abnorme eiwitafbraak of endocrine stoornis".

Porges (53) acht typhlitis, welk ziektebeeld hij l.c. beschrijft en welke „sterk positieve indicanurie" veroorzaakt, langs den weg van darmrotting verantwoordelijk voor het ontstaan van lichen simplex chronicus Vidal, lichen urticatus, eczemen, urticaria. Zijn mededeelingen over de indoxyluitscheiding zijner patiënten zijn weinig overtuigend.

Highman (54) verwacht voor het genezen van eczemen veel van colonirrigaties als anti-rottingstherapie.

Wise e. a. (55) achten „proteïne producten" de oorzaak van lichen Vidal.

Burgess (56) komt op grond van kliniek en huidreacties tot het besluit, dat eczeem waarschijnlijk wordt veroorzaakt door darmtoxines. Hij ziet in alle gevallen „sterke positieve indicanurie, welke na zure melk en sulfas magnesicus tegelijk met de huidverschijnselen teruggaat". Na lezing van hetgeen ik over indoxylurie vermeld, zal het duidelijk zijn, dat een dergelijke waarneming niet tot zulke conclusies mag voeren. Zijn huidreacties voldoen allerminst aan de eischen welke o.a. Storm van Leeuwen (44) stelt.

Gelijk men uit het voorgaande kan opmaken berusten de vele uitspraken over het voorkomen van indoxyl bij huidaandoeningen niet steeds op waarnemingen, welke aan kritiek weerstand kunnen bieden.

Ook Polano (57) kon in zijn literatuurbespreking slechts een enkele waardevolle publicatie over urine-onderzoek bij huidziekten vermelden. Uit Polano's werk, dat zich over het volledig urine-onderzoek bij dermatosen uitstrekt, interesseert ons vooral hetgeen hij over de indoxylurie vermeldt.

Bij psoriasis en chronisch eczeem vindt hij slechts bij uitzondering verhoogde indoxylurie.

Bij akne punctata vindt hij „verhoogde indicanurie of optreden van indigoblauw in 13, d.w.z. in ruim 50 % der gevallen." Hierover oordeelt Polano aldus: „Van meer belang voor de pathologie van de acne, vooral in vergelijking met de betrekkelijke zeldzaamheid van het verschijnsel bij de tot dusver besproken huidaandoeningen schijnt mij zonder twijfel de veelvuldig aangetroffen verhooging van het indicangehalte te zijn".... „om tot de acne terug te keeren, stel ik me dan ook voor, dat de meest verschillende momenten, die op den groei van banale ettercoccen gunstigen invloed uitoefenen, seborrhoische individuen tot acnepatiënten kunnen maken. Dat dit in zeer vele gevallen digestiestoornissen zijn, die met verhoogde indicanurie gepaard gaan, meen ik door mijne onderzoekingen duidelijk te hebben gemaakt."

Hierbij wil ik vooreerst aanteekenen, dat Polano zijn onderzoek verrichtte met den indicanometer van Bouma, een methode waartegen niet het minste bezwaar bestaat (zie Hoofdstuk V). Polano houdt echter geen rekening met de mogelijkheid van indolvorming in, en indolresorptie vanuit de etter in de aknepuisten. Een contrôle-onderzoek bij andere huidetteringen was hier wel op zijn plaats geweest.

Ik heb echter een ernstiger bezwaar tegen de cijfers van Polano. De reactie van Bouma berust op vorming van indigorood: „Indien bij deze reactie indigoblauw ontstaat, is er in de urine een oxydeerende stof aanwezig. Deze wordt door menging met zoutzuur en zinkstof onschadelijk gemaakt. Beter nog is, bij blauwkleuring gedurende ¼ uur zwavelwaterstof door het filtraat te leiden." (Zie Hoofdstuk V). Hieruit volgt wel duidelijk dat blauwkleuring van het chloroformextract hier slechts één beteekenis kan hebben, n.l. dat de reactie in het toestel van Bouma niet is af te lezen.

Polano echter rekent alle gevallen van blauwkleuring onder „verhoogde indicanurie", en van de 13 „verhoogde

waarden" bij acne vulgaris blijken er 10 „blauw" te zijn! Niet in 55 %, maar in 12 % van zijn akne-gevallen is dus hyperindoxylurie aantoonbaar.

En nu bij rosacea: „verhoogde indicanurie of wel het optreden van indigoblauw werd in 8 gevallen waargenomen.... tegenover de ruim 50 % bij de acne toch, vinden we hier de verhoogde indicanurie in bijna 73 % der gevallen"; (aan welk cijfer Polano met het oog op het geringe aantal onderzochte gevallen niet te veel waarde wil hechten). Echter ook hier weer zijn 3 van de 8 „verhoogde" waarden „blauw". Rekenen wij deze niet mee, dan vinden wij toch hyperindoxylurie in 49 % van Polano's gevallen. Hetgeen zeker onze aandacht waard is.

Bij urticaria vindt Polano in 18 van de 20 gevallen „verhoogde indicanurie of aanwezigheid van indigoblauw"; van deze 18 zijn er echter niet minder dan 16 „blauw"! Als „bewijs voor een oorzakelijk verband tusschen die gevallen van urticaria en rottingsprocessen in den darm" mogen deze cijfers dus m. i. niet gelden. Zelf verkreeg ik, eveneens werkend volgens de reactie van Bouma, slechts t w e e k e e r blauwkleuring. In beide gevallen was de reactie van Obermayer zwak positief, de urinehoeveelheid niet groot en de indoxyluitscheiding dus zeker niet verhoogd.

Opvallend is, dat Polano zoo vaak „blauwkleuring" moet vermelden en wel overwegend bij akne, rosacea en urticaria en niet bij psoriasis en seborrhoe. Daar Bouma de alkalische reactie van de urine verantwoordelijk acht, heb ik Polano's verslagen in deze richting doorzocht, echter zonder succes. De door mij waargenomen blauwkleuring kwam in beide gevallen bij zure urine voor. Mogelijk werkte dus Polano met ongeschikte reagentia of onder omstandigheden, welke een zuivere indoxylbepaling niet bevorderen.

In Polano's literatuuroverzicht vindt men nog enkele oudere publicaties over indoxylvondsten vermeld, welke onderzoekingen voldoende nauwkeurigheid missen.

HOOFDSTUK III.

Over Indoxylurie.

Dat bij rotting van eiwitten in den darm van mensch en dier indol ontstaat, kan zonder eenig voorbehoud aangenomen worden. (1). In het lichaam opgenomen, heeft oxydatie van indol tot indoxyl plaats, dat dan aan zwavelzuur en ook aan glycuronzuur gebonden wordt. Met de urine worden de alkalizouten van deze zuren uitgescheiden. Ook deze feiten zijn reeds lang bekend.

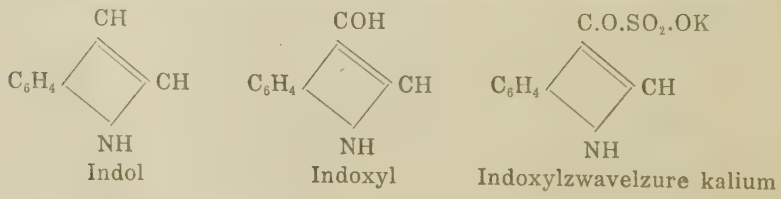
Het indoxylzwavelzure kalium heeft in de geneeskundige spreektaal den naam „indican" verworven, welke benaming Gorter (2) in navolging van Maillard onjuist acht.

Ik zal mij hierin bij hen aansluiten. De naam „Uroxanthine", van Heller (1845) (4) afkomstig, wordt niet meer gebruikt.

Uit de urine van honden, die zij met indol voerden, konden Baumann en Brieger (1879) (5) het kalizout van indoxylzwavelzuur zuiver verkrijgen. De synthese ervan gelukte later aan Baumann en Thesen.

Hoppe-Seyler (6) heeft het zout zuiver verkregen uit urine van den mensch.

De scheikundige samenstelling is dan ook volkomen bekend:



Indol — Indoxyl — Indoxylzwavelzure kalium

Het door Bayer ontdekte indol werd eerst door Kühne (7), later door Nencki (8) verkregen bij niet-aseptisch uitgevoerde vertering van eiwitten door trypsine. Nencki kon korten tijd daarna ook indol in kristalvorm isoleeren.

* * *

Over de moederstof van het indol geeft Max Gentzen (9) in zijn proefschrift (1904) een uitgebreide uiteenzetting. Terwijl voor de meeste producten der eiwitrotting de aminozuren, waaruit zij ontstaan, reeds bekend waren, tastte men ten opzichte van de indolderivaten nog in het duister.

De hier bedoelde stoffen zouden zijn: indol; het door Brieger (10) in ontlasting van den mensch ontdekte skatol; het skatolcarbonzuur dat E. en H. Salkowski (11) bij rotting van fibrine vonden en ten slotte skatolazijnzuur, dat Nencki en Bovet (12) bij bacterieele vertering van serumeiwit verkregen.

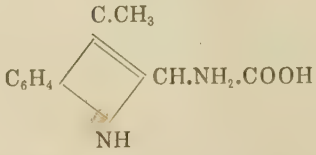
Naar analogie van hetgeen er over de afbraak en de rotting der eiwitten bekend was, en met name overeenkomstig het voorbeeld van de tyrosine-splitsing kwam Nencki tot het besluit, dat er een skatolaminoazijnzuur moest bestaan van de volgende formule: C_9. H_8. N. CH. NH_2. COOH.

Volgens de eenvoudige scheikundige werkingen, zooals die ook bij de tyrosine-afbraak voorkomen, te weten: reductie onder afsplitsing van de aminogroep (NH_2.), oxydatie en ten derde afsplitsing van CO_2. leidde Nencki van zijn hypothetisch zuur de vier genoemde indolderivaten af.

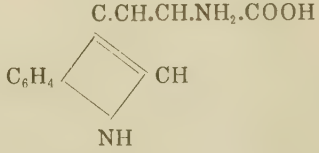
Verdere onderzoekingen van Hopkins en Cole brachten aan het licht, dat dit aangenomen skatolaminoazijnzuur niets anders was, dan het tryptophaan, dat reeds in 1831 door Tiedeman en Gmelin was waargenomen, echter nog niet in zuiveren toestand verkregen was.

In hun eerste publicaties beschouwen Hopkins en Cole (13)

het tryptophaan als volkomen gelijk aan Nencki's skatolaminoazijnzuur:

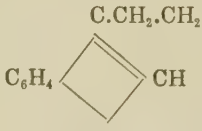


Uit hun voortgezetten arbeid echter besluiten Hopkins en Cole, dat het tryptophaan de volgende samenstelling moet hebben:

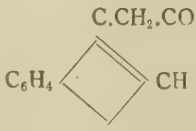


Dus indol-**α**-aminopropionzuur.

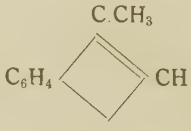
Ook Gentzen (9) wijst er reeds op, dat het ontstaan der indolderivaten veel eenvoudiger uit deze formule te verklaren is. Het skatolazijnzuur van Nencki blijkt dus te zijn indolpropionzuur en Salkowski's skatolcarbonzuur wordt indolazijnzuur, en Skatol **β**-methylindol.



Indolpropionzuur



Indolazijnzuur



Skatol

Hopkins en Cole waren dus de eerste die tryptophaan in zuiveren toestand verkregen. Bij de eiwitvertering ontstaat het linksdraaiende, l-tryptophaan (1). De synthese van d.l.-tryptophaan gelukte aan Ellinger en Flamand (14).

Bij verhitting boven het smeltpunt, d. i. 250° C., ontwijken indol en skatol uit het tryptophaan (Hopkins en Cole).

Als rottingsproducten verkregen deze onderzoekers bij anaërobe rotting van tryptophaan indolpropionzuur en bij aërobe rotting indolazijnzuur, indol en skatol.

Gentzen toont proefondervindelijk aan, dat tryptophaan de — althans een — moederstof van indol is.

„Zu diesem Zwecke wurde die Tryptophanlösung direkt mit einer Pravaz-Spritze in das Coecum des Kaninchens injiziert. Man durfte hoffen, dass unter diesen Bedingungen die im Dickdarm vorhandenen Bakterien, die, wie die Indikanausscheidung von mit eiweissreicher Kost gefütterten Kaninchen zeigt, Indol zu liefern vermögen, diesen Körper aus dem dargebotenen Material bilden würde, falls in dem Tryptophan eine Vorstufe des Indols vorläge. Die Versuche wurden natürlich unter strengster Asepsis ausgeführt; die Bauchhöhle wurde durch einen Schnitt in der Linea alba wenige Zentimeter unterhalb des Proc. Xiphoideus eröffnet, der an seinen Haustra leicht erkennbare Dickdarm mit einer Pinzette in die Wunde vorgezogen und die Lösung injiziert. Es wurde niemals nach dem Herausziehen der Kanüle ein Ausfliessen der Flüssigkeit oder eine nennenswerte Blutung beobachtet. Kontrollversuche, die mit einfacher Sodalösung angestellt waren, zeigten, dass der Eingriff keine Ausscheidung von Indikan zur Folge hatte".

Bij van te voren indoxylvrije konijnen trad na inspuiting van 200 mgr. tryptophaan in den dikken darm een sterke indoxylurie op. Bij drie konijnen werd resp. 37,59 mgr., 20,107 mgr. en 94,92 mgr. indican binnen 2 × 24 uur uitgescheiden. Bij de controledieren trad na inspuiting van 20 c.c. verdunde sodaoplossing geen indoxylurie op.

Bij rotting van de verschillende andere afbraakproducten der eiwitten, buiten het tryptophaan, is nooit indol waargenomen. Zoo levert, volgens Hammarsten, rotting van glycocoll o.a. methaan; uit alanine ontstaan de propionzuren; uit het zwavelhoudende cystine komt H_2S vrij en methylmer-

captaan; Valine geeft isobutylamine en isovaleriaanzuur; isoleucine levert d-kapronzuur en d-valeriaanzuur; uit Asparaginezuur ontstaan β-aminopropionzuur, propionzuur, barnsteen- en mierenzuur; glutaminezuur levert boterzuur en barnsteenzuur; histidine geeft bij aëroberotting (bact. coli) urokarinezuur, bij anaëroberotting histamine; tyrosine geeft bij rotting: p.oxyphenylpropionzuur, p.kresol, phenol en oxyphenylaethylamine. Phenylalanine geeft phenylpropionzuur, -azijnzuur en -aethylamine.

Het is van belang er hier op te wijzen, dat uit lijm geen tryptophaan verkregen wordt (Hammarsten). Bij hydrolytische splitsing van lijm kon Dakin (15) (1922) vele aminozuren aantoonen, niet echter tryptophaan. En bij rotting van lijm onstaat geen indol, hetgeen ook Hammarsten nadrukkelijk vermeldt.

* * *

Wanneer ik de zoo juist vermelde gegevens beschouw, kom is dus tot deze samenvatting:

1ste. uit tryptophaan ontstaat door zeer hooge verhitting en door rotting in vitro indol;

2de. uit tryptophaan ontstaat in vivo door darmrotting indol;

3de. uit andere aminozuren is nooit indol verkregen;

4de. een stof, waarin de indolkern (tryptophaan) zeker niet aanwezig is (lijm), levert geen indol.

Het tryptophaan zelf is een splitsingsproduct van eiwitten. Zoowel zuur-, alkali als enzymhydrolysis doen tryptophaan ontstaan.

Hopkins en Cole verkregen hun praeparaat door een caseïneoplossing aseptisch door trypsine te doen verteren.

Hydrolysis met barytwater of zwavelzuur doet uit eiwitten eveneens tryptophaan ontstaan.

Het komt mij geoorloofd voor, tryptophaan, een splitsingsproduct van eiwit, als de eenige thans bekende moederstof van indol te beschouwen.

* * *

In het hieraan voorafgaande zette ik uiteen, dat het indol — in de urine als „indoxyl" voorkomend — van het tryptophaan afkomstig is en derhalve de eiwitten als grondstof heeft.

Tevens wees ik er reeds op, dat eiwitrotting in den darm indol doet ontstaan en indoxylurie ten gevolge heeft.

Wanneer men de indoxylurie als maatstaf of althans als indicator voor een rotting in den darm wil gebruiken, dient men eenerzijds de afhankelijkheid der indoxylurie van de rottingsprocessen in den darm op overtuigende wijze aan te toonen, anderzijds andere ontstaanswijzen van indol in het organisme buiten te sluiten; en — dan bevindt men zich midden in de leer der auto-intoxicaties, welke voor eenige tientallen van jaren zoo veel wetenschappelijken strijd deed ontbranden.

„L'auto-intoxication est un empoisonnement causé par des substances qui se forment sous l'influence des processus vitaux de l'organisme": ziedaar de definitie, welke Combe (16) van dit begrip geeft.

In 1868 maakt Senator melding van „intoxications dont la cause réside dans l'intestin". In 1883 zijn het von Jacksch en vooral Bouchard, die de rottingsproducten van den darm voor een groot deel der auto-intoxicaties verantwoordelijk stellen. Hierop steunende onderscheidt Combe (1907):

1°. Auto-intoxications dyscrasiques.

2°. „ gastro-intestinales.

alnaarmate de giftige stoffen gevormd worden in weefsels en organen of in het maagdarmkanaal.

Op het Geneeskundig Congres te Wiesbaden (1895) bleek ten duidelijkste, dat de basis, op welke Bouchard zijn leer gegrond had, weinig hecht was en dat het bestaan van een gastro-intestinale auto-intoxicatie tot dusverre geenszins overtuigend bewezen was. Dat bijv. urine van lijders aan intestinale auto-intoxicatie bij dieren ingespoten, heftiger vergiftigingsverschijnselen teweeg bracht dan normale urine, was toch zeker wel een te grof experiment om als bewijs dienst te kunnen doen.

In de nu volgende jaren werd van physiologisch-chemische zijde ernstig gearbeid, ten einde de leer der auto-intoxicatie thans door tastbare bewijzen tot nieuw aanzien te brengen.

Het ligt voor de hand, dat men zich hierbij aansloot aan den, in deze baanbrekenden arbeid van Jaffe (17), die bij rotting van stagneerende darminhoud tengevolge van ileus en experimenteel na onderbinding van den dunnen darm een zeer sterke indoxylurie zag optreden.

Steunend op de feiten, die scheikundigen en physiologen bij hun onderzoekingen over de rottingsproducten der eiwitten aan het licht brachten, verschenen tal van publicaties, waarin de leer der gastro-intestinale auto-intoxicatie tot volle ontwikkeling kwam.

Ik noem hier twee werken, die beide in Parijs in 1907 het licht zagen: „L'auto-intoxication intestinale" van Combe en Elie Metchnikoff's „Essais optimistes".

De ontwikkeling der geneeskundige wetenschap in de laatste decennia heeft ons met kennis toegerust, welke het ons moeilijk maakt, het symptomencomplex der digestive auto-intoxicatie als morbus sui generis te handhaven. Voor paroxysmale tachycardie, hartarythmieën, bloeddrukverhooging en -verlaging bijvoorbeeld, zoekt men om vele redenen, de

oorzaak niet in de van uit den darm opgenomen rottingsproducten, gelijk Combe ons dat leert. Veeleer zijn wij thans geneigd de maag-darmklachten van de lijders aan a. i. op één lijn te plaatsen met de overige klachten dezer patiënten en beide afhankelijk te stellen van dezelfde psychische en constitutioneele momenten. Combe's beschrijving van den „habitus extérieur" zijner patiënten brengt ons het beeld voor oogen van den asthenicus, wiens evenceens asthenisch maag-darmkanaal al reeds in ptose, veneuze stuwing, hypomotiliteit, factoren bezit, welke stagnatie — met verhoogde rottingsmogelijkheid — bevorderen.

„L'auto-intoxiqué est un être souffrant, au visage pâle et quelquefois jaune, aux traits tirés, à l'expression triste".

En verder: „Le corps est amaigri au thorax, volumineux à l'abdomen .... ; le malade transpire très facilement, soit le jour, soit surtout la nuit"; enz. Als objectieve verschijnselen noemt Combe nog afzonderlijk „varices hépatiques"; ptosis van maag en colon, haemorrhoiden.

In het voorbijgaan zij hierbij aangeteekend, dat Olivet (1928) verhoogde indoxylurie juist meer zou zien bij pycnici en athleten, overeenkomstig hun neiging tot darmrotting en darmgisting. Hij geeft zelfs den raad het type van lichaamsbouw bij de beoordeeling van de indoxylurie van een patient, mee te laten spreken. Het door Olivet onderzochte patiëntenaantal (150) — waarvan hij de cijfers niet publiceert — is zeer zeker te gering om in deze richting een zoo positieve uitspraak te doen.

Verdere onderzoekingen, welke verband leggen tusschen de indoxyluitscheiding en de verschillende typen van lichaamsbouw zijn mij niet bekend.

De uitstekende documentatie en streng critische zin, zooals die vooral in het physiologisch en scheikundig gedeelte van Combe's werk blijkt, verleenen het blijvende waarde, gelijk ook Metschnikoff's werk, ondanks de vaak „optimistische" beschouwingen, door zijn rijkdom aan ideeën boeit.

Een niet onbelangrijke nalatenschap van de leer der auto-

intoxicaties vormen de uitgebreide gegevens over darmrotting en indoxylurie, waarover wij thans kunnen beschikken.

Alvorens de literatuur hierover te bespreken, wil ik zuiver theoretisch nagaan welke bronnen naar mijn meening voor indoxyl er in het organisme zijn; daarbij uitgaande van het boven aangetoonde feit, dat uitsluitend eiwitten de grondstof vormen:

Eiwit bevindt zich en eiwitafbraak heeft plaats: 1°. in het maagdarmkanaal:

a. de eiwitten van het voedsel;

b. „ „ „ de slijmvliesafscheiding; teweten slijm en epithelien;

c. „ „ „ abnormale slijmvliesafscheiding; teweten etter, bloed, slijm, weefselbrokjes;

d. „ „ „ de bacteriën en protozoën.

2°. Buiten het maagdarmkanaal:

a. in de weefsels en organen normaliter;

b. ibidem onder pathologische omstandigheden; teweten bij toxisch en bij septisch weefselverval.

* * *

De algemeen bekende arbeid van Jaffe (17) heeft ten duidelijkste aangetoond, dat in het maagdarmkanaal indol ontstaat. Nadat hij bij ileus uiterst hooge indoxylwaarden van de urine had gevonden, verkreeg hij herzelfde bij kunstmatigen ileus, door onderbinding van den dunnen darm.

Hiermede in overeenstemming is, wat Gorter (2) schrijft: „Toch heb ik er de voorkeur aangegeven, ook hier (n.l. bij t.b.c.-patiëntjes) weer langs direkten weg te bewijzen, dat het indol van den darm de eenige bron voor het indoxyl in de urine moet zijn. Dit is mij in alle gevallen, die ik hierop onderzocht, op zeer eenvoudige wijze gelukt door eerst alle indol en indolvormende stoffen met wonderolie uit den darm te jagen en dan door rijstewatertoediening alle voedsel aan de indolvormende bacteriën te onthouden." Hetgeen hij met het volgende geval illustreert:

1 Juni 1908	totaal	28,7	mgr. indoxyl; olei ricini en rijstewater.
2 Juni 1908	„	74.9	mgr. indoxyl; rijstewater; 60 gr. roode wijn.
3 Juni 1908	„	73,5	mgr. indoxyl; id.; 600 gr. geroost. brood, 200 gr. koffie.
4 Juni 1908	„	20,6	mgr. indoxyl; id.
5 Juni 1908	„	geen spoor indoxyl;	id.
6 Juni 1908	„	sporen indoxyl;	id.
7 Juni 1908	„	12,6	mgr. indoxyl id.

Met nadruk wijst Gorter er op „..dat men een gezond individu een vrij groote hoeveelheid stikstofhoudend voedsel kan geven, zonder dat men een sterke indoxylurie hoeft te vreezen, terwijl een kleinere hoeveelheid van dit voedsel soms een uitscheiding van zeer veel indoxyl zal tengevolge hebben bij een patiënt met verhoogde darmrotting". De voorbeelden, welke Gorter hiervan geeft, toonen deze verschillende wijzen van reageeren zeer duidelijk aan.

Ook Jaffe zag bij kunstmatigen dundarmileus na vleeschvoeding toeneming van de indoxylurie.

Beschouwen wij de rol welke het voedings-eiwit

t. o. v. de indoxylurie speelt, dan hebben wij dus blijkbaar twee toestanden te onderscheiden:

1°. Een bestaande versterkte darmrotting met sterke indoxylurie neemt toe door eiwitrijke voeding;

2°. een dergelijke invloed van de voeding wordt normaliter niet waargenomen.

Dit laatste blijkt uit bovenvermelde onderzoekingen van Gorter.

Zeer begrijpelijk wordt het, wanneer wij uit de physiologie der spijsvertering leeren, dat het eiwit van ons voedsel voor het overgroote deel afgebroken en geresorbeerd wordt, vóórdat het aan de rotting ten prooi kan vallen.

London (19) e. a. vonden door onderzoek van den darminhoud uit verschillende deelen van den darm en door het aanleggen van darmfistels, dat de eiwitten van de voeding zoo volkomen in maag en dunnen darm verteerd en geresorbeerd worden, dat bij de overgang van den darminhoud in het coecum, al het eiwit verteerd en geresorbeerd was. Slechts voor ongekookt kippeneiwit en voor elastine moesten zij een uitzondering maken.

Macfadyen, Nencki en Sieber (20) onderzochten darminhoud, welke zij door een anus praeternaturalis ter hoogte van de ileocoecaalgrens verkregen; de inhoud reageerde zuur bij gemengde, overwegend dierlijke voeding; soms werd een zwakke reuk van vetzuren, uiterst zelden een zwakke rottings- (indolachtige lucht waargenomen, meestal was de inhoud nagenoeg reukloos.

In deze zelfde richting wijst hetgeen Luger (21) mededeelt: „Eiweissreiche Kost als solche bedingt beim Gesunden kein Steigen der Ammoniakwerte, da das Nahrungseiweiss in den oberen Darmabschnitten abgebaut und resorbiert wird. Bei dyspeptischen Zuständen hingegen, kann das Nahrungseiweiss in den unteren Darmabschnitten der Fäulnis anheimfallen und so zur Ammoniakproduktion führen." (Roux).

Elders wees ik er op, dat bij de niet-bacterieele spijsvertering geen indol ontstaat.

De rotting van het eiwit uit de voeding zal dus onder normale omstandigheden geen groote beteekenis hebben voor de vorming van indol.

Reeds Jaffe wees hierop en verklaarde hiermede, dat hij bij onderbinding van den dikken darm niet of slechts gering verhoogde indoxylurie verkreeg.

„In den Dickdarm tritt für gewöhnlich nur ein geringer Rest verdauter oder unverdauter Eiweissstoffe ein, der hier erst der stinkenden Fäulnis unterliegt. Verläuft die Fortbewegung der Darmcontenta im ganzen Dünndarm ungestört und trifft erst im Dickdarm auf ein mechanisches Hindernis, so wird die Eiweissfäulnis keine wesentliche Steigerung mehr erfahren, weil eben kein erhebliches Quantum von fäulnisfähigem Material mehr vorhanden ist." (cit. n. Scholz).

Voor de vele gevallen van hardnekkige obstipatie, welke zonder verhoogde indoxyluitscheiding gepaard gaan — waarvan ik ook in verscheidene gevallen mij zelf kon overtuigen — zal eenzelfde verklaring dienstig zijn. Men houde er echter rekening mede, dat door de indikking van den darminhoud in den dikken darm, het milieu voor rottingsbacteriën zeer ongunstig wordt.

Met deze laatste zienswijze is in overeenstemming, hetgeen Schmidt en v. Noorden (22) over het voorkomen van indoxylurie bij obstipatie mededeelen. Terwijl bij rectale obstipatie, dyschezie, sterke en snelle waterverarming der faeces plaats heeft, het milieu voor rotting dus ongeschikt wordt en geen verhoogde indoxylurie wordt waargenomen, zien zij wel vermeerderde indoxyluitscheiding bij het ascendenstype van obstipatie, waarbij, zooals E. Stierlin (23) roentgenologisch aantoonde, veel brijige faeces zonder in te drogen, zeer langen tijd in het proximale colon vertoeven. Dat zulk een stagnatie in den z.g. „rottingsketel" indolvorming meebrengt, ligt voor de hand.

Hammarsten wijst er op dat niet slechts voedselbestanddeelen aan rotting onderhevig zijn, maar ook darmsecreten en gal. Na het boven uiteengezette over het voedingseiwit valt wel de nadruk op deze laatste stoffen als rottingsmateriaal.

Wat de werking van de gal t. o. v. de rotting aangaat is bekend, dat de galzuren in vitro rotting tegengaan (Maly en Emich; Lindberger), welke werking in vivo door andere onderzoekers (Röhmann; Voit) van geringe beteekenis wordt geacht (1). In hoeverre de galbestanddeelen normaliter aan rotting worden onderworpen is niet bekend. Het pankreassap zou gemakkelijk in rotting overgaan.

Schmidt en Strasburger (24) vonden in faeces slijm en epithelien van den heelen tractus intestinalis; in alle faeces b.v. troffen zij mondepitheelcellen aan. Over deze afscheiding en afstooting van den darmwand lezen wij bij Hammarsten: In den dunnen darm treedt geen of geen noemenswaardige rotting op en normaliter wordt bijna al het voedseleiwit daar geresorbeerd; hieruit volgt, dat het gewoonlijk de eiwitrijke secreten en cellen zijn, die aan de rotting worden onderworpen: „Einen Beweis dafür, dass die Zeilen und Sekrete einer Fäulnis unterliegen findet man auch darin, dass die Fäulnis auch bei vollständigem Hungern fortbesteht". Op deze hongerproeven, welke reeds Jaffe in dezen zin duidde, kom ik later in ander verband terug.

Met deze zienswijze in overeenstemming is de waarneming, dat darmdesinfectantia en laxantia en zelfs bepaalde koolhydraten de darmrotting en indoxylurie niet altijd tegengaan. Verhoogde darmprikkeling met vermeerderde secretie van geschikt rottingsmateriaal kunnen het gevolg van de toediening van genoemde middelen zijn.

In de laatste jaren wees Porges (25) er op, dat bij een typhlitis celluloserijk voedsel evenals laxantia den darmwand tot vermeerderde secretie aanzetten, waarvan bij deze aandoening juist een vermeerderde rotting het gevolg is.

Elke pathologische vermeerdering van de eiwitrijke secreten van den darmwand zal vermeerdering van rottende stoffen beteekenen en zal tot verhoogde indoxylurie kunnen leiden.

Tenslotte vergete men niet, dat de microörganismen en hun verteringsproducten een belangrijke bron vormen van eiwitten, welke in rotting kunnen overgaan. Strasburger (24) kon aantoonen dat $^1/_3$ tot $^1/_4$ van de droge rest van faeces van den mensch uit grootendeels doode microörganismen bestaat. In pathologische toestanden neemt deze hoeveelheid nog toe.

Over de talrijke publicaties, waarin bevestigend of ontkennend wordt gesproken over het ontstaan van indol bij de intermediaire stofwisseling, dus ten koste van het lichaamseiwit, kan ik kort zijn.

Nooit is aangetoond, dat indoxylurie kan ontstaan door eiwitafbraak van het organisme.

Een kritische beschouwing van de literatuur hierover vindt men bij Scholz (26) en Combe (16).

Bij aseptische spijsvertering wordt, gelijk ik reeds besprak, geen indolvorming waargenomen.

Proeven zijn gedaan om door inspuiting van oxaalzuur en phloridzine verhoogd weefseleverval en ev. sterke indoxylurie te verkrijgen. Deze proeven hadden grootendeels negatief resultaat. Positieve resultaten moesten later ontkend of wel toegeschreven worden aan bijkomende factoren als toxische darmbloedingen.

Veel waarde heeft men gehecht aan het voorkomen van indoxylurie bij hongerende menschen en dieren, daar dit zou bewijzen, dat indol kan ontstaan ten koste van lichaamseiwit.

Op theoretische overwegingen moet echter aan deze hongerproeven alle waarde worden ontzegd; immers houdt bij hongerenden de darmrotting niet op: darmsecreten en epi-

theliën blijven voedingstof leveren voor de indolvormende bacteriën en een blijvende indoxylurie kan dus nooit tot bewijs dienen voor indolvorming door weefselverval. Overigens was de beroepshongeraar Succi geen voldoend betrouwbaar proefpersoon, terwijl bij proeven met hongerende konijnen bleek, dat deze hun faeces hadden opgegeten.

Van meer belang acht ik het door de natuur zelf geleverde experiment. Bij den pasgeborene is het maagdarmkanaal steriel. In meconium en ontlasting van den pasgeborene wordt geen indol of phenol aangetroffen. De urine van deze jonge zuigelingen bevat g e e n indoxyl, hetgeen Senator (27) het eerst, na hem Wang en vele anderen aantoonden (26).

In den allerlaatsten tijd heeft Becher (28) in aansluiting aan zijn onderzoek over indoxylretentie bij nierinsufficiëntie proefondervindelijk nagegaan of indoxyl bij de intermediaire stofwisseling kan ontstaan. Hij schrijft hierover:

„.... Bei einem Teil der (nephrektomierten) Tiere war der ganze Darm herausgenommen worden. Die Tiere können dann unter geeigneten Bedingungen noch eine ganze Reihe von Stunden leben. Nach Nephrektomie steigt das Indikan ebenso wie andere aromatische Darmgifte und wie bekanntlich auch die Produkte des intermediären Eiweissstoffwechsels ins Blut und Geweben stark an. Nach Herausnahme des Darmes fand ich dagegen beim nephrektomierten Tiere keine Indikanvermehrung im Blut und in den Geweben vor. Ich habe das ganze Tier zu einem Brei verarbeitet und auf Indikan hin geprüft. Nach Herausnahme des Darmes fand sich trotz schwerer Azotämie infolge der Nephrektomie nur die ganz kleine Indikanmenge wieder, die man auch im Normalorganismus findet, während sonst nach Nephrektomie beim Tier mit Darm sich schon nach einem Tage erhebliche Mengen aromatischer Darmgifte im Organismus anhäufen."

Ook bij den mensch kon bij zeer sterke stofwisseling, n.l. in de graviditeit het intermediair ontstaan van indoxyl niet worden aangetoond. Bij mijn bespreking van de indoxylaemie kom ik hier uitgebreider op terug.

Natuurlijk is er ook veel strijd over geweest of het sterke toxische weefselverval bij kachectische toestanden tot indoxylurie kan leiden. Waar echter bij deze toestanden (maligne tumoren, tuberculose) hooge indoxylwaarden werden gevonden, waren andere momenten aanwezig, die deze vondst verklaren konden. De onderzoekingen van Scholz (26) zijn zeer overtuigend: „Nur carcinome, welche ihren Sitz in Organen des Verdauungsapparates haben, lassen eine erheblichere Steigerung der Indikanausscheidung erkennen; alle nicht hier lokalisierten Carcinome resp. maligne Geschwülste dagegen verursachen keine Erhöhung der Indikanwerte, sofern sie nicht durch Momente kompliziert sind, die erfahrungsgemäss zur verstärkten Indolbildung und -Resorption führen können."

Hetzelfde geldt voor tuberculose, waarbij in ons land Gorter (2) geen veelvuldiger voorkomen van indoxylurie kon vaststellen. Overigens oordeelt Gorter aldus: „Vindt men bij een tuberculeus kind een sterke indoxylurie, dan zal men overtuigd moeten zijn, dat het darmkanaal ziek is en behandeld moet worden".

Bij septisch weefselverval heeft weefsel- en dus eiwitafbraak plaats door bacteriën. Indien hier indolvormende bacteriën aan deelnemen, zal in de pus indol kunnen voorkomen. Hiermede is dus de mogelijkheid van indoxylurie, niet veroorzaakt door darmrotting, gegeven. Toch schijnt de beteekenis van de indolresorptie uit deze etteringen niet groot te zijn. Porche (29) toonde aan dat indol geenszins standvastig in etter voorkomt en dat het als men het vindt, slechts in zeer geringe hoeveelheid aanwezig is.

Gorter zag bij een patiënt met longcavernen elk spoor indoxyl uit de urine verdwijnen na een wonderoliekuur met vasten.

Zelf kon ik den invloed van huidetteringen op de indoxylurie nagaan. Bij scabieslijders met uitgebreide secundaire pyodermieën vond ik één maal verhoogde indoxyluitscheiding. Deze patiënt echter had gedurende de vijf dagen, dat hij in ons

ziekenhuis was opgenomen, slechts één keer ontlasting. Maagdarmstoornissen waren hier dus duidelijk aanwezig.

Dat bij hiertoe gunstige omstandigheden, weleens indol uit etterhaarden kan worden opgenomen en als indoxyl in de urine afgescheiden, kan niet worden ontkend.

Onder dit voorbehoud volgt uit het voorafgaande, dat voor indoxylurie geen andere oorzaak bekend is dan eiwitrotting in den darm. *)

* * *

Bij een volledig urine-onderzoek wordt algemeen ook een reactie op indoxyl verricht en in de klinische laboratoria is Obermayers reagens wel steeds aanwezig. Over de doelmatigheid van de reactie van Obermayer zal ik in een ander verband het een en ander meedeelen. Hier echter wil ik er op wijzen, dat er geenszins eenstemmigheid heerscht over de beteekenis welke aan indoxylurie moet worden toegekend. Dat elke indoxylurie zijn oorzaak vindt in eiwitrotting in den darm blijkt voldoende uit hetgeen ik reeds mededeelde. Met name echter is de vraag, welke vele onderzoekers en klinici heeft beziggehouden deze, of er een parallelisme bestaat tusschen de vorming van rottingsproducten in den darm en de uitscheiding van de indoxyl met de urine, met andere woorden dus: is de graad van indoxylurie een maatstaf voor de darmrotting?

Deze vraag nu, in dezen vorm gesteld, is m. i. niet geschikt om de zaak, welke men tot een oplossing wil brengen, n.l. of de rottingsproducten uit den darm voor het organisme schadelijk werken, te dienen.

Het ligt toch voor de hand, dat bij verhoogde darmrotting geen indoxylurie zou volgen, indien de darmwand het indol niet resorbeerde, terwijl omgekeerd een zelfs zeer sterke indoxylurie mogelijk moet zijn, indien een abnorm functionee-

*) Bij het verder volgende blijft, ook zonder het telkens te herhalen, dit voorbehoud van kracht.

rende darmwand veel indol resorbeert bij een rotting die binnen of wel onder de normale grenzen blijft.

Daar nu het vermogen van den darmwand, om indol te resorbeeren, in elk afzonderlijk geval onbekend is, zou de bovenbedoelde vraag op theoretische gronden reeds ontkennend beantwoord moeten worden.

Het groote nadeel van die vraag echter lijkt mij, dat zij alle aandacht bepaalt op het rottingsproces, dat in den darm en dus feitelijk buiten het organisme verloopt, zonder er rekening mede te houden, dat onze organen slechts invloed kunnen ondervinden van die rottingsstoffen, welke door den darmwand geresorbeerd en in de circulatie opgenomen zijn. En dan zal het wat betreft het nadeel, dat het organisme van deze stoffen ondervindt, van geen belang zijn of deze vermeerderde circulatie door vermeerderde vorming of door vermeerderde resorbtie of door beide veroorzaakt werd.

Wanneer men zich bezig houdt met de vraag of de bacterieele eiwitafbraakproducten uit den darm een bepaald proces veroorzaken, doet men goed zich dit laatste goed voor oogen te houden.

Hiernaast is het, reeds voor herkennen van oorzaak en instellen van behandeling van groote waarde, hetgeen proefneming en kliniek ons leeren over de verhouding tusschen indoxylurie en rotting in den darm.

En dan zien wij, gelijk ik reeds eerder vermeldde, dat:

bij steriel mgd kanaal, nooit indoxylurie is aangetoond,

bij gezond mgd kanaal, meestal matige indoxylurie bestaat,

bij verhoogde darmrotting, vaak verhoogde indoxylurie aan-
(getoond wordt;

en omgekeerd dat:

bij sterke indoxylurie in de overgroote meerderheid der ge-
(vallen mgd-stoornis aan te toonen is.

Hieruit reeds volgt, dat kwantitatieve bepaling der indoxylurie ook een, betrekkelijke, maatstaf voor de rottingsprocessen in den darm vormt. Betrekkelijk, immers indien de darmwand door de gistingsprocessen tot versterkten peristaltiek wordt geprikkeld, zal een deel van het gevormde indol met de faeces worden verwijderd en zal men om de totale hoeveelheid te leeren kennen, de indolwaarde van de faeces bij die van de urine moeten voegen. „Eine Beurteilung des Umfanges der im Darm ablaufenden Eiweissfäulnis ist ferner nur möglich unter gleichzeitiger quantitativer Berücksichtigung der in den Fäzes und im Urin enthaltenen Fäulnisprodukte" (Schmidt—v. Noorden).

Dat overigens in gevallen van uitgesproken sterke darmrotting met een zeer hooge indoxylurie o. a. Gorter en Strassburger geen of slechts sporen indol in de faeces konden aantoonen, verhoogt de beteekenis van het urine-onderzoek.

Men is dus zeer zeker aan de voorzichtige kant, zoo men met v. Noorden (22) zegt: „.... anderseits lehrt aber vieltausendfältige klinische Erfahrung, dasz Hyperindikanurie immer etwas Pathologisches ist und immer auf Vorgänge im Darm hinweist, die wir nach Möglichkeit bekämpfen sollen".

Tenslotte rest mij nog er op te wijzen, dat ik tot nu toe alleen over het indol heb gesproken. Van de overige rottingsproducten, welke de darmwand resorbeert, zijn de voornaamste het skatol en de phenolen (phenol en parakresol).

Het skatol nu, blijkt zich geheel overeenstemmend met het indol te gedragen (1).

Voor de phenolen is de toestand anders. Phenol wordt later dan indol gevormd en wel bij rotting in den dikken darm. Bij processen, welke tot een scherp begrensd darmdeel beperkt zijn, zal men dienovereenkomstig òf slechts indol-skatol, òf slechts phenol in sterke mate tot resorbtie zien komen. Bij grove anatomische laesies, als darmonderbindingen (Jaffe) of invaginaties (Combe) komt dit tot uiting. De

vraag is echter gewettigd of zulke volkomen scheidingen bij de darmstoornissen, die ons bezighouden, veelvuldig zijn.

Ik wijs er hier slechts op dat Jaffe bij zijn meermalen reeds besproken proeven een zekere, zij het t. o. v. de indolwaarden onbelangrijke stijging van phenol in de urine waarnam.

In de laatste jaren hebben de onderzoekingen van Becher e. a. (30) ons bovendien geleerd, dat in het bloed en de weefsels het indoxylgehalte een juiste indicator vormt voor het gehalte aan eiwitrottingsstoffen:

„.... Das Verhalten vieler Darmgifte im Harn war lange bekannt. Zur exakten Beurteilung der Bedeutung dieser Stoffe muszte man aber natürlich ihr Verhalten im Blute, in anderen Körperflüssigkeiten und besonders auch in den Geweben studieren. Es zeigte sich, dasz die im Darm durch Fäulnis aus dem Tyrosin sich bildenden Körper im Organismus sich ähnlich verhielten wie das Indikan". (Münch. Mediz. W. 1928—11.)

HOOFDSTUK IV.

Over Indoxylaemie.

Het laatste tiental jaren heeft het indoxyl weer in de volle belangstelling geplaatst van vele klinici en wel vooral van die klinici, die zich toeleggen op de studie der nephropathieën. Dit nu vindt hierin zijn oorzaak: de zoo gevoelige reactie van Jolles maakt het mogelijk nauwkeurige bepalingen te doen van het indoxylgehalte van het bloedserum.

De vondst van Obermayer en Popper (36) in 1911, toen zij indoxyl in het bloedserum van uraemische patiënten aantoonden, was aanleiding om nu het serum van nierlijders aan uitgebreid onderzoek te onderwerpen. In 1914 verklaarde Tschertkoff (37), dat bij gezonden en zieken zonder nierinsufficientie, onafhankelijk van dieet, nooit indoxyl in het bloedserum voorkwam; wèl daarentegen bij nierlijders met belangrijke ureumretentie (van 1,5‰) vond hij regelmatig indoxylaemie. Deze onderzoekingen werden volgens de methode van Obermayer verricht. Haas (38) werkte met de reactie van Jolles en kreeg geheel andere uitslagen: in elk onderzocht serum bleek indoxyl aanwezig te zijn; bij bepaalde nierziekten vond ook hij het indoxylgehalte sterk verhoogd.

Het valt buiten de grenzen van dezen arbeid, de geheele literatuur te bespreken, welke over de indoxylaemie bij nierlijden bestaat. Ik wil er hier slechts op wijzen, dat de

talrijke onderzoekingen over dit onderwerp er toe geleid hebben, dat thans aan indoxylaemiebepaling diagnostisch en prognostisch groote waarde wordt gehecht. Zoo schrijft Rosenberg (39): „Bei einer akuten Niereninsuffizienz nämlich, d.h. also bei der Insuffizienz einer akuten Nephropathie, steigt das Indikan nur sehr wenig an (Ausnahmen: akute Sublimat- oder Oxalatvergiftung) oder bleibt selbst bei hohem Rest-N nahezu normal, während bei der Insuffizienz der chronischen Nierenerkrankungen, also im allgemeinen der Schrumpfnieren, das Indikan sehr frühzeitig, oft schon vor dem Harnstoff oder Rest-N erhöht ist und im Verhältnis zu diesem sehr starke Vermehrungen im Blut (weniger im Gewebe) aufweist. Auszerdem ist das Indikan weniger von aüszeren, ins besondere Ernährungseinflüssen abhängig als Harnstoff und Rest-N, so dasz es bei chronischer Nierinsuffizienz vielfach einen besseren Indikator für diese abgibt als die beiden anderen Retentionsstoffe. Hoher Indikanwert bei niedrigem Rest-N oder Harnstoff wirft in solchen Fällen ein viel slechteres Licht auf die Nierenfunktion als hoher Harnstoff oder Rest-N bei niedrigem Indikan." Becher, Litzner en Doenecke hebben het concentratie vermogen voor aromatische stoffen van de nieren onderzocht. Bij nierinsufficientie blijkt dit vermogen voor phenol en indol eerder en sterker te verminderen dan voor ureum.

Antonio Brugi (40) wijst er op, dat bij uraemie de hoogste indoxylwaarden in het bloed gevonden worden.

E. Becher (28) uit de kliniek van Volhard schrijft: „Es zeigte sich immer wieder, dasz die Symptome der echten Urämie viel mehr parallel gehen der Retention der aromatischen Darmfäulnisprodukte, als wie der Retention der intermediären Eiweissabbauprodukte, insbesondere des Harnstoffs." Hij ziet de hyperindoxylaemie als een dusdanig constant en overheerschend verschijnsel bij uraemie, dat hij ook aetiologisch aan de darmrottingsprodukten een belangrijke rol meent te moeten toeschrijven, zoo al niet als primum agens voor het nierlijden, dan toch wel bij bestaand nier-

lijden voor het tot stand komen van het uraemisch symptomencomplex. Therapeutisch vindt hij o.a. tegengaan van de darmrotting door toedienen van dierlijke kool dan ook aangewezen.

Van gynaekologische zijde is ook gewezen op een hyperindoxylaemie bij zwangeren.

van Dongen (41) geeft hiervan een uitgebreid literatuuroverzicht en uit zijn eigen onderzoekingen blijkt, dat van hyperindoxylaemie bij gravidae slechts dan sprake is, indien nierbeschadiging optreedt, waarvoor van Dongen de indoxylbepaling van differentiaal-diagnostisch belang acht bij zwangerschapstoxicosen. Dit resultaat was overigens m. i. op theoretische gronden te verwachten: zoolang geen darmstoornissen optreden, is er in de graviditeit geen enkele reden voor verhoogde indoxylvorming. Indoxylretentie daarentegen zal optreden in de graviditeit, gelijk daar buiten, bij nephropathieën, waarbij de geresorbeerde producten door hun giftigheid op hun beurt de nieren zullen schaden en den circulus vitiosus zoodoende kunnen sluiten.

Hetgeen in de laatste jaren door middel van het bloedonderzoek over de rottingsproducten van den darm bekend is geworden, lijkt mij van voldoende belang om aan deze stoffen aandacht te wijden en wel op minder speculatieve grondslag en met andere opvattingen toegerust als zulks bij de aloude leer der intestinale autointoxicatie het geval was. Teneinde nauwkeurig de rol van het indol en verwante stoffen bij het ontstaan van uraemie en andere intoxicatieprocessen te kunnen omschrijven, dienen nadere onderzoekingen natuurlijk te worden afgewacht.

In aansluiting aan hetgeen het bloedonderzoek ons tot dusverre geleerd heeft, is het zeer zeker belangwekkend na te gaan hoe het indoxyl zich gedraagt t.o.v. den liquor cerebrospinalis.

Rosenberg (42) kon zelfs bij sterke hyperindoxylaemie bij nierlijders geen indoxyl in het lumbaalpunctaat aantoonen, waaruit hij besluit, dat de epitheelcellen van de plexus cho-

rioidei indoxyl tegenhouden, zoolang zij althans normaal functioneeren.

Enkele jaren later verkreeg Deutsch (43) positieve uitslag van indoxylproeven in het ruggemergsvocht. Hij acht dit prognostisch zeer ongunstig, daar hij het meestal eerst terminaal zag optreden.

Als resultaat van zijn jongste onderzoekingen deelt Becher (l.c.) het volgende mede: „Ich konnte feststellen, dasz bei Niereninsuffizienz das Phenol und die übrigen erwähnten Darmfäulnisprodukte in Blut und Geweben stark ansteigen, dagegen zunächst im Gegensatz zum Harnstoff nicht in die Lumbalflüssigkeit übergehen. Wenn die Symtome der echten Urämie auftreten, dann ist die Liquorschranke duchbrochen, die Darmgifte erscheinen nun auch im Liquor und können ans Gehirn herangelangen. Das Verhalten der Darmgifte bei der echten Urämie ist gerade im Hinblick auf die neueren Anschauungen, dasz die Ernährung des Gehirns den Weg über den Liquor geht, von groszer Bedeutung."

HOOFDSTUK V.

Techniek van het onderzoek.

Voor het aantoonen van indoxyl worden in de literatuur verscheidene reacties, elk met talrijke modificaties aangegeven, welke hetzij in beginsel, hetzij in de technische uitvoering belangrijke verschillen vertoonen. Dat ook de gevoeligheid van deze reacties onderling veel verschilt, is wel uit klinisch oogpunt het belangrijkste. Hierin toch kunnen vele tegenstrijdige uitkomsten hun verklaring vinden. Men is dan ook verplicht bij het waardeeren van gegevens over indoxylurie, zich terdege rekenschap ervan te geven, welke methode bij een bepaald onderzoek gevolgd is.

Deze, door de gebruikte methode veroorzaakte verschillen, waarbij hetzij onder, hetzij boven een zeker indoxylgehalte, de techniek te kort schiet, doen zich gelden bij qualitatieve zoowel als bij quantitatieve bepaling.

Bij die onderzoekers, die met qualitatieve bepalingen genoegen nemen, hetgeen waar quantitatieve bepaling mogelijk is, reeds onnoodig onnauwkeurig is, komt nog een andere bron voor onjuiste resultaten naar voren. Als uitkomst van de qualitatieve bepaling wordt doorgaans negatief, zwak tot zeer sterk positief opgegeven, waarbij dus schattenderwijs een indruk over de hoeveelheid wordt gegeven en dan is men maar al te geneigd, zeer sterk positief te beschouwen als een

te veel en matig positief als het normale, en dit, zonder quantitatieve contrôle en zonder na te gaan, waar de grenzen van het „normale" voor de qualitatieve reactie liggen.

Het laat zich toch zeer goed denken, dat zoowel „negatief" als „zeer sterk positief" geheel vallen binnen de grenzen van het normale. En dit nu, heeft niet slechts theoretisch belang, maar het is, gelijk ik in de gelegenheid was vast te stellen bij mijn contrôleproeven, een voorkomend feit bij de in ons land alom gebruikelijke reactie van Obermayer.

De vergelijkende uitkomsten, waaruit dit blijkt, vermeld ik bij de bespreking van mijn onderzoek.

Ook moet ik er op wijzen, dat de reactie van Jolles als qualitatieve bepaling ongeschikt is, daar deze zóó gevoelig is, dat lage normale waarden reeds een sterk positieve reactie geven.

Er is echter nog meer, wat tot onjuist inzicht over de indoxyluitscheiding kan leiden. Wanneer men namelijk de verschillende urineporties van een etmaal afzonderlijk onderzoekt, blijken er betrekkelijk aanzienlijke onderlinge verschillen in het indoxylgehalte te zijn. Dit doet veel afbreuk aan de waarde van onderzoekingen, waarbij een willekeurige urineportie genomen wordt.

Gorter (2) en uit den laatsten tijd Olivet (1928) (18) wijzen hierop en het is dan ook zonder twijfel het beste, de urine van 24 uren voor onderzoek te gebruiken. In een kliniek is dit natuurlijk zeer eenvoudig; bij poliklinisch onderzoek brengt zulks bezwaren mede.

Ik heb mij, ook daarom, van de indoxyluitscheiding over den geheelen dag een eigen oordeel willen vormen. De gegevens hierover vermeld ik eveneens bij de bespreking van mijn onderzoek.

Hier zij slechts vermeld, dat het onderzoeken van de ochtendurine mij voldoend betrouwbare gegevens kon verschaffen.

Bij de keuze der methode van indoxylbepaling stelde ik als eisch voldoende graad van nauwkeurigheid, maar

bovendien moest de reactie eenvoudig en snel uit te voeren zijn, zoodat zij geschikt was voor een grooter aantal bepalingen.

Een bespreking van de verschillende indoxylreacties in den loop der jaren aangegeven, vindt men bij Scholz (26) en bij Strauss (31).

De oorspronkelijke reacties berustten op splitsing van de indigo gevende stoffen door minerale zuren (Heller).

Jaffe geeft aan, de splitsingsproducten tegelijkertijd te oxydeeren, waardoor hij veel zuiverder indigoblauw verkrijgt en waardoor de reactie veel aan gevoeligheid wint.

Bij gebruik van chloorkalk als oxydatiemiddel gaat de oxydatie echter licht te ver, waardoor het gevormde indigo weer afgebroken wordt.

Obermayer oxydeert teneinde dit te voorkomen met ijzerchloride. De samenstelling van „Obermayers reagens" is: 0,8 Fe_2 Cl_6 in 200 HCl.

De modificatie van Wang (32) leverde een practisch bruikbare quantitatieve methode op.

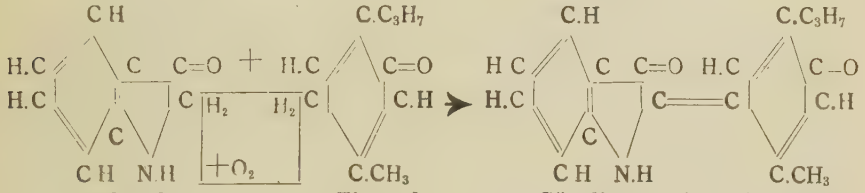
Bouma (33) wees er echter op, dat bij de methode Wang—Obermayer met het indigoblauw isomere oxydatieproducten van het indoxyl, n.l. indigorood en indigobruin verloren gingen.

Bouma slaagde er in een methode te vinden, welke dit bezwaar niet had en waarbij hij het indoxyl als indigorood bepaalt. De methode is bovendien dubbel zoo gevoelig. Terwijl het ontstaan van indigorood bij de reactie van Obermayer aan ieder, die deze reactie vaak uitvoert bekend is, is stoornis door de vorming van indigo door over-oxydatie bij Bouma's proef uiterst zelden (34). In dit geval raadt Bouma zwavelwaterstof door het filtraat te voeren.

Voor quantitatieve bepaling vervaardigde Bouma een aantal standaardbuisjes, gevuld met een oplossing van indigorood in absolute alcohol in verschillende concentraties, bekend als het toestel van Bouma.

In de latere jaren heeft Jolles (35) een nieuwe reactie aan-

gegeven, waarbij in het geheel geen indigovorming plaats heeft, maar welke berust op gemeenschappelijke oxydatie van het indoxyl en thymol, dat als 5 % thymolspiritus toegevoegd wordt, door ijzerchloride tot 4-xymol-2-indolindolignon, overeenkomstig onderstaande reactie:



Indoxyl (tautomere vorm) — Thymol (hypothetisch tautomere vorm) — „Cörulignonachtige" kleurstof 4-xymol, 2-indolindolignon

Behalve het voordeel, dat hier slechts één eindproduct ontstaat, is de reactie van Jolles bovendien gevoeliger dan alle. vorige methoden: in 10 cc vloeistof kan 0,0032 mgr. indoxyl aangetoond worden. Obermayer's reactie is bij 0,013 mgr. indoxyl in 10 cc vloeistof nog negatief, zoodat Jolles dus vier maal zoo gevoelig is.

Voor qualitatieve bepaling geeft Jolles een standaardoplossing aan, van 0,01 gr. synthetisch bereid 4-xymol-2-indolindolignon in 100 cc chloroform.

Voor diegenen, die volgens deze methode willen werken, is er echter een moeilijkheid: Jolles' kleurstof blijkt niet in den handel verkrijgbaar en eerst maanden na de bestelling leverbaar te zijn.

De modificatie van Rosenberg (zie bij bloedonderzoek) is voor uitgebreid urineonderzoek te omslachtig.

Indien men dus niet de beschikking heeft over Jolles' standaardoplossing, is de methode van Bouma te verkiezen.

De uitkomsten hiermede zijn volkomen bevredigend. Daar het toestel van Bouma niet meer vervaardigd wordt, heb ik gebruik gemaakt van een bij den colorimeter van Autenrieth-Koenigsberger behoorende wig. Een beschrijving van hun colorimeter en de ijking van de wiggen geven de vervaardi-

gers in de Münchener Medizinische Wochenschrift 1910-1001. (Fabrikant: Hellige & Co. Freiburg i/B.).

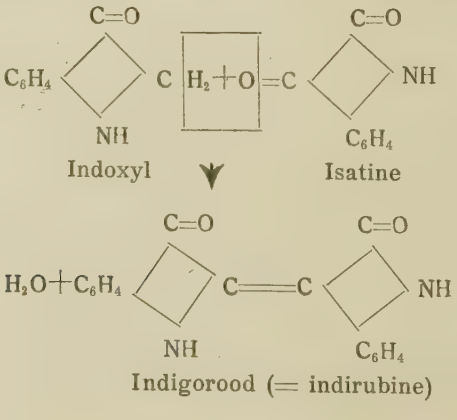
Op de volgende wijze uitgevoerd, is de bepaling van de in doxylurie zeer eenvoudig:

Bij 10 cc urine voegt men 2 cc loodacetaat (verzadigde oplossing) en filtreert.

Bij $5^1/_2$ cc filtraat, overeenkomende met 5 cc urine, voegt men 10 cc isatine-zoutzuuroplossing (oplossing van 20 mgr. isatine in 1000 cc rookend zoutzuur). Na een kwartier brengt men dit mengsel met nog 10 cc chloroform in een kolfje en laat dit onder herhaald schudden, 4 tot 5 uren in het donker staan. Dan giet men den inhoud van het kolfje in een scheitrechter over en vangt de chloroform, waarin het indigorood opgenomen is, in een maatglas op. Door enkele druppels chloroform door den trechter na te gieten brengt men de hoeveelheid weer op 10 cc. Hiermede vult men de trog van den colorimeter en dan verschuift men de wig tot de kleur van trog en wiginhoud gelijk is. Op de ijkingstabel leest men af welke indoxylwaarde bij het, nu van de schaalverdeeling af te lezen getal behoort.

Bij te sterke kleuring van de chloroform, door zeer hoog indoxylgehalte dus, voege men meer chloroform toe en make de hier door noodige correctie in de berekening.

De methode van Bouma verloopt volgens deze reactie:



Indigorood (= indirubine)

Over de techniek van het bloedonderzoek mag ik zeer kort zijn: voorzoover ik heb kunnen nagaan bestaat er slechts één methode voor indoxylbepaling, welke bij bloedonderzoek voldoet aan de eischen voor nauwkeurigheid en practische bruikbaarheid.

Deze methode is de reactie van Jolles, waarvan ik het beginsel reeds besprak en welke ik voor mijn bloedonderzoek dan ook volgde.

De reactie wordt als volgt uitgevoerd: het bloedserum wordt met gelijke hoeveelheid 20 % trichloorazijnzuur onteiwit; het mengsel wordt gefiltreerd; van het heldere filtraat worden in een aantal buisjes verschillende verdunningen gemaakt met gedestilleerd water, waarmede elk buisje tot 10 cc wordt bijgevuld. Onder herhaald schudden wordt nu bijgevoegd: 1 cc. 5 % thymolspiritus, 10 cc. Obermayer's reagens en na een kwartier 2 cc. chloroform. De gevormde 4-xymol 2-indolindolignon lost met violette kleur in de chloroform op en zoo kan men na eenige uren aflezen in welke verdunning de reactie nog juist positief is. 10 c.M³. van die verdunning bevat dan 0.0032 mgr. indoxyl. Hieruit valt dan het indoxylgehalte van het serum te berekenen. Van Dongen (41) wijst er op, dat de beoordeeling of de reactie nog juist positief, of juist niet meer positief is, moeilijk kan zijn. Ik had hier echter na eenige oefening geen moeite meer mee. Bij twijfel liet ik een ander, onafhankelijk van mij, de reactie aflezen. Als regel kwamen beide waarnemingen overeen.

Rosenberg (39) geeft aan, de buisjes met 10; 9; 8.... 2; 1,5; 1; 0,9; 0,8.... 0,1 cc. filtraat te vullen en dan steeds tot 10 cc. met aqua destillata bij te vullen. Op deze wijze heeft men zeer veel serum noodig. Van Dongen (l.c.) werkt daarom steeds met vijfde deelen van serum en reagentia. Hiertoe was ik ook vaak genoodzaakt.

Naar het schijnt, wordt de reactie van Jolles bij onteiwitten met trichloorazijnzuur 1,6 maal versterkt; (oorspronkelijk werd op omslachtiger wijze onteiwit). Ik acht mij niet bevoegd, in deze zuiver scheikundige vraag een oordeel uit te

spreken. Van Dongen schrijft hierover uitvoeriger. Is het juist, dan worden eenvoudig a l l e cijfers met 1,6 vermenigvuldigd. Verschil in uitkomst geeft dit voor mijn onderzoek natuurlijk niet.

Nog in 1927 houdt Rosenberg (l. c.) vast aan zijn cijfers en geeft als normale waarden voor het bloedindoxyl op: 0,04 tot 0,107 mgr. %. Onder „Kritik der Methode" schrijft hij: „Es handelt sich nur um eine Schätzungsmethode die aber nur etwa 10 Minuten Arbeit beansprucht *) und sich uns für klinische Zwecke in zwölf Jahren und 5500 Einzeluntersuchungen sehr bewährt hat".

---

*) Dit is wat optimistisch.

HOOFDSTUK VI.

A. Urineonderzoek.

In het hoofdstuk over de techniek van het urineonderzoek heb ik vermeld, dat er in het indoxylgehalte van de urineporties, welke in den loop van een etmaal worden uitgescheiden, belangrijke verschillen voorkomen. Hieruit volgt terstond, dat men op de gemakkelijkste wijze de meest doelmatige gegevens verkrijgt door 24-uurs urine voor het onderzoek te gebruiken. Dit deed ik dan ook, voorzoover ik hiertoe in de gelegenheid was en voldoende zekerheid had, werkelijk 24-uursurine te krijgen.

Een dankbaar gebruik heb ik gemaakt van de gastvrijheid mij hiertoe in de Utrechtsche Dermathologische kliniek geboden. Voorts onderzocht ik de dagurine van een aantal patiënten in loopende behandeling, van wie ik stipte opvolging van mijn aanwijzingen kon verwachten.

Een groot aantal gegevens kon ik slechts verkrijgen door ochtend urine van poliklinische patiënten in mijn onderzoek op te nemen. Dit leek mij slechts geoorloofd:

1e. Na door een uitgebreid contrôle onderzoek mij rekenschap ervan gegeven te hebben, welke indoxylwaarden er voorkomen bij gezonden en bij patiënten, niet lijdende aan huidaandoeningen. Dit gaf ook het voordeel, dat ik met mijn eigen vergelijkingscijfer zou kunnen werken. Bovendien

2e. Was het noodig aan te toonen, dat de schommelingen van het indoxylgehalte der verschillende urine-porties niet van dien aard zijn, dat onderzoek van de ochtend urine een volkomen ander beeld geeft, dan onderzoek van de dagurine.

Bij 1e.

Hiertoe onderzocht ik de ochtendurine van een honderdtal verpleegden van het Ziekenhuis voor Scheeps- en Tropische Ziekten te Rotterdam. Allen waren zeelieden van zeer uiteenloopende nationaliteit en ras, doch meest stevig van gestel. De lijders aan venerologische ziekten, van wie ik de urine in hun herstel stadium onderzocht, kregen allen een krachtige, gemengde voeding, liepen in den tuin rond en verrichtten eenige bezigheden; zij zijn dus voor het overige als gezonden in normale conditie te beschouwen.

Tabel I geeft, gerangschikt naar het indoxylgehalte van de ochtend urine, het resultaat van dit onderzoek.

Indien niet anders vermeld wordt, geldt voor allen:

Dieet: Gemengde voeding.
Ontlasting: geregeld normaal; Geen maag-darm-klachten.

TABEL I.

A = mgr. indoxyl per 100 cc. urine.

Naam	Nationaliteit	Datum	Diagnosis	A.	Bijzonderheden
1.	Ki.	Chinees	16/1	Lues III; nephropathie; aneurysma aortae	0,10	urine albumen +
2.	Ma.	Lethlander	14/1	Influenza	0,22	pap- en melkdieet
3.	Ki.	Chinees	24/1	Zie 1	0,22	albumen +

Naam Nationaliteit	Datum	Diagnosis	A.	Bijzonderheden
4. Scal. Italiaan	10/12	Rheuma articulorum	0,28	pap- en melkdieet
5. Go. Fransch	2/1	Carcinoma ventriculi	0,30	ontlasting ongeregeld, pijn in abdomine, geregeld Karlsbader zout
6. Sj. Lethlander	17/1	Fractura r. wijsvinger	0,30	
7. Ki. Chinees	17/1	Zie 1	0,30	albumen +
8. Ki. Chinees	18/1	Zie 1	0,30	albumen +
9. Kal. Laskaar	14/1	Observatie	0,35	
10. Ki. Chinees	22/1	Zie 1	0,37	
11. Ki. Chinees	23/1	Zie 1	0,37	
12. Asod. Br. Ind.	3/12	Lues I + II	0,39	
13. Asod. Br. Ind.	12/12	Lues I + II	0,39	
14. v. Sch. Nederl.	12/12	Rheuma articulorum	0,39	ongerelde ontlasting, eiwitarm diëet
15. v. d. W. Ned.	20/12	Tabes dorsalis	0,39	
16. Blom. Nederl.	14/12	Lues I	0,41	
17. Ki. Chinees	22/1	Zie 1	0.41	albumen —
18. Lel. Fransch	17/12	Lues II latens	0,43	
19. Das. Nederl.	22/1	Ulc. duodeni	0,43	afwisselend obstipatie en diarrhoe
20. Ras. Noor	14/1	Lues III	0,45	
21. Das. Nederl.	17/1	Zie 19	0,45	
22. Coo. Nederl.	24/1	Anaemia-asthenie	0,45	
23. Ble. Nederl.	2/1	Influenza	0,47	
24. Das. Nederl.	16/1	Zie 19	0,47	

Naam Nationaliteit	Datum	Diagnosis	A.	Bijzonderheden
25. Hee. Nederl.	4/3	Luet. levercirrhose amoeben-dysenterie	0,47	frequente dunne ontlasting 12 en meermalen daags; met bloed en slijm microscop.: veel leucocyten en entamoeb. hystolytica; Wa. R. + + + + S. G. +
26. Lel. Fransch	3/12	Zie 18	0,50	
27. Lel. Fransch	12/12	Zie 18	0,50	
28. Ho. Duitsch	18/1	Trauma	0,50	
29. Na. Nederl.	20/12	Climatische bubo	0,52	
30. Pet. Zweed	12/1	Mandibula fractuur	0,52	
31. Nic. Duitsch	18/1	Trauma	0,52	
32. Spü. Duitsch	24/1	Tendovaginitis en arthritis go.	0,52	
33. God. Fransch	2/1	Zie 5	0,54	
34. Doy. Ier	19/1	Ulcus molle, bubo	0,54	sterke obstipatie
35. de Gr. Nederl.	14/12	Observatie maag	0,58	ontlasting: gistcellen en veel slijm
36. de Gr. Nederl.	18/12	Zie 35	0,58	
37. Asod. Br. Ind.	20/12	Zie 12	0,58	
38. Goos. Nederl.	7/1	?	0,58	
39. Stef. Noor	14/1	Ur. Gonorrh	0,60	
40. Das. Nederl.	18/1	Zie 19	0,60	
41. Doy. Ier	22/1	Zie 34	0,60	
42. Br. Indiër	8/1	Maltakoorts	0,62	
43. Rol. Noor	18/1	Urethritis en epididymitis gonorrh.	0,62	
44. Doy. Ier	8/1	Zie 34	0,64	

Naam	Nationaliteit	Datum	Diagnosis	A.	Bijzonderheden
45. Ra.	Nederl.	14/12	Zie 29	0,66	
46. Ren.	Nederl.	18/12	Malaria tropica en climatische bubo	0,66	
47. Die.	Nederl.	18/12	Malaria tropica	0,68	obstipatie sedert 3 dagen
48. Ka.	Br. Ind.	8/12	Intraabdominaal absces, gangraeneuze appendix, darmstenose door vergroeiingen	0,70	zeer ongeregelde ontlasting
49. Asod.	Br. Ind.	17/12	Zie 12	0,70	
50. Lor.	Noor	8/1	Lues I + urethritis-go.	0,70	
51. Ols.	Engelsch	8/1	Fractuur groote teen	0,70	
52. Doy.	Ier	18/1	Zie 34	0,70	
53. Lor.	Noor	22/1	Zie 50	0,70	
54. Germ.	Fransch	23/1	Nihil	0,70	
55. Ki.	Chinees	28/1	Zie 1	0,70	
56. Ras.	Noor	29/1	Zie 20	0,70	
57. Ki.	Chinees	29/1	Zie 1	0,70	
58. Loy.	Fransch	17/12	Lues II en III	0,72	
59. So.	Noor	17/12	Urethritis go.	0,74	
60. Ra.	Nederl.	18/12	Zie 29	0,74	
61. Das.	Nederl.	14/1	Zie 19	0,74	
62. Doy.	Ier	23/1	Zie 34	0,74	
63. Doy.	Ier	28/1	Zie 34	0,74	
64. Doy.	Ier	29/1	Zie 34	0,74	
65. Ras.	Noor	8/1	Zie 20	0,76	
66. Loe.	Nederl.	11/1	Nihil	0,80	
67. Kos.	Nederl.	18/1	Malaria tropica	0,80	
68. Kos.	Nederl.	23/1	Zie 67	0,80	
69. Off.	Nederl.	13/3	T.b.c. knie	0,80	
70. Sten.	Nederl.	20/12	Varices en abces l. been	0,87	
71. Doy.	Ier	14/1	Zie 34	0,87	
72. Park.	Nederl.	24/1	Neurasthenie	0,87	

Naam Nationaliteit	Datum	Diagnosis	A.	Bijzonderheden
73. Sor. Noor	29/1	Zie 50	0,87	
74. v. d. H. Nederl.	—	?	0,87	
75. Mey. Nederl.	24/1	Nihil	0,89	
76. Ost. Noor	8/12	Urethritis go.	1,01	
77. Pau. Noor	29/1	Ulcus molle	1,01	; 27 en 28. I geen ontlasting
78. Rol. Noor	14/1	Zie 43	1,03	
79. Doy. Ier	17/1	Zie 34	1,03	
80. v. Olf. Nederl.	20/12	Lues II	1,07	
81. Inos. Br. Ind.	10/12	Ankylostomiasis	1,08	microscop: ankylostomum eieren
82. Gau. Malthees	18/12	Amoebendysenterie	1,08	frequente diarrheeën met slijm microsc.: herh. malen cysten van entamoeba hystolytica
83. Doy. Ier	27/1	Zie 34	1,08	
84. Die. Nederl.	17/12	Zie 47	1,12	obstipatie
85. Ras. Noor	20/12	Zie 20	1,12	
86. Doy. Ier.	15/1	Zie 34	1,12	obstipatie
87. Doy. Ier.	24/1	Zie 34	1,12	„
88. Das. Nederl.	13/1	Zie 19	1,14	Zie 19
89. Rol. Noor	17/1	Zie 43	1,18	
90. Heer. Nederl.	28/2	Zie 25	1,18	Zie 25
91. de Gr. Nederl.	17/12	Zie 35	1,20	Zie 35
92. Ho. Engelsch	28/2	Typhus abdom.	1,20	
93. Rol. Noor	16/1	Zie 43	1,35	
94. Doy. Ier	16/1	Zie 34	1,65	Zie 86
95. Ekl. Zweed	16/1	Ulcus molle; lues II	1,68	ongeregelde ontlasting
96. Das. Nederl.	15/1	Ulcus duodeni	2,10	Zie 19

Naam Nationaliteit	Datum	Diagnosis	A.	Bijzonderheden
97. Maug. Chin.	19/1	Amoeben dysenterie	2,10	zeer frequente ontlasting met bloed en slijm microscop.: entamoeba hystolytica
98. Ras. Ned.	8/12	Climatische bubo	2,12	
99. Maug. Chinees	18/1	Amoeben dysenterie	2,12	Zie 97
100. Ka. Br. Ind.	10/12	Zie 48	2,18	Zie 48
101. Wou. Nederl.	16/1	Amoebendysenterie en leverabsces	2,18	

Uit bovenstaande tabel I meen ik deze gevolgtrekkingen te mogen maken:

Een indoxylwaarde van 0,00—0,30 wordt bij 8 personen gevonden (Nr 1-8). Dit geeft dus een gemiddelde van $2^2/_3$, om het nu eens zoo uit te rekenen, voor elk tiental tiende milligrammen.

Tusschen 0,30 en 1,10 vind ik 75 uitslagen (9—83) met een gemiddelde van $9^3/_8$ voor elk tiental tiende milligrammen.

Tusschen 1,10 en 2,20 liggen 18 uitslagen, met een gemiddelde van ruim $1\frac{1}{2}$ voor elk tiental tiende milligrammen.

Wel ziet men hieruit, dat de tweede groep de overgroote meerderheid der gevallen omvat, doch beteekenis krijgt deze schijnbaar willekeurige indeeling eerst, als men de gevallen nader bekijkt.

Dan blijkt, dat bij de 8 onderzoekingen van groep 1 zeven maal een oorzaak aanwezig is, welke, gelijk ik in de vorige hoofdstukken besprak, tot een zeer laag indoxylgehalte van de urine aanleiding kan geven (nephropathie; „Schonungs" dieet; vermeerderde peristaltiek, hier door afvoermiddel).

Beschouwing van groep 3 (Nr. 84—101) leert dat, in 14 van deze 18 onderzoekingen momenten aanwezig zijn, welke naar ik vroeger aangaf, tot sterke indoxylurie kun-

nen leiden. Men leze hiertoe de diagnoses of onder „BIJZONDERHEDEN".

Bovendien zien wij in deze groep, dat boven een indoxylgehalte van 2,00 de urines alle op 1 na (98) afkomstig zijn van patiënten met een uitgesproken, ernstige maag-darmziekte. Slechts bij Nr. 98 was deze niet aanwezig.

Onder de lagere waarden in deze groep (Nr. 84—95) vinden wij ook enkele ernstige maag-darmziekten, maar voorts 6 patiënten welke geregeld aan obstipatie leden.

Deze groep 3 vertoont dus een aanduiding voor een onderverdeeling in „geobstipeerden" en „darmzieken". Het aantal onderzoekingen van deze groep wettigt echter zulk een splitsing niet.

Alvorens groep 2 nader te bespreken, moet ik nogmaals herinneren aan het volgende. Verscheidene maag-darmprocessen, met name obstipatie, kunnen leiden tot sterke indoxylurie.

Vindt men bij hooge indoxylwaarden, dat de patiënt geobstipeerd is, dan zal steeds na b.v. wonderolie-rijstewater toediening de indoxylurie tot de norm of ver daaronder zakken.

Vindt men echter bij een ander geval van obstipatie normale indoxylurie, dan is daarmede niet onwaarschijnlijk gemaakt, dat de zoo juist gevonden hooge waarde van de obstipatie afhankelijk was, maar dan blijkt daaruit slechts, dat in dit geval de al of niet vermeerderd gevormde indoxyl niet tot resorptie kwam.

Zoo ik straks groep 2 als de groep der „normalen" wil beschouwen, kan het bij het veelvuldig voorkomen van obstipatieklachten dan ook geenszins verwonderen, dat in die groep ook geobstipeerden — zij het dan ook zeker minder dan in groep 3 — voorkomen.

Bij beschouwing dan van groep 2, de grootste met 75 uitslagen, blijkt dat slechts 4 (of 5) onderzoekingen werden verricht bij patiënten, waarbij ook een hoogere indoxylurie verklaarbaar zou zijn geweest (19, 25, (35), 48, 82).

Het bovenstaande samenvattend kom ik tot deze conclusies:

In ochtend urine is als normaal te beschouwen een indoxylgehalte van 0,30—1,10 mgr. per 100 cc.

Lagere indoxylwaarden in de ochtend urine komen voor bij toestanden, waarvan bekend is, dat zij tot geringe indoxylurie kunnen leiden.

Indoxylgehalte van de ochtend urine boven 1,10 mgr. per 100 cc moet als verhoogd beschouwd worden. Stijgt de indoxylwaarde boven 2,00, dan is bijna steeds een ernstig maagdarmlijden aanwezig.

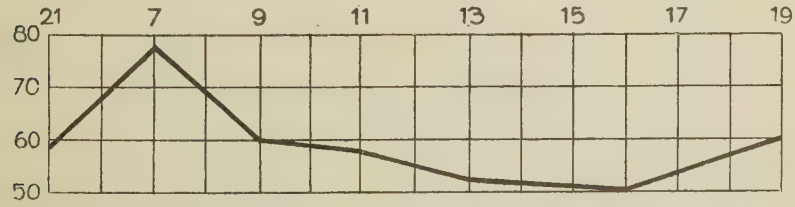
Bij 2e.

Teneinde na te gaan of de indoxylwaarden van de afzonderlijke urine-porties niet te groote verschillen t.o.v. de ochtend urine vertoonen, heb ik een aantal dagkrommen gemaakt, waartoe de proefpersoon elke twee uur urineerde. Van elke portie bepaalde ik het indoxylgehalte. Uit de aldus verkregen krommen blijkt:

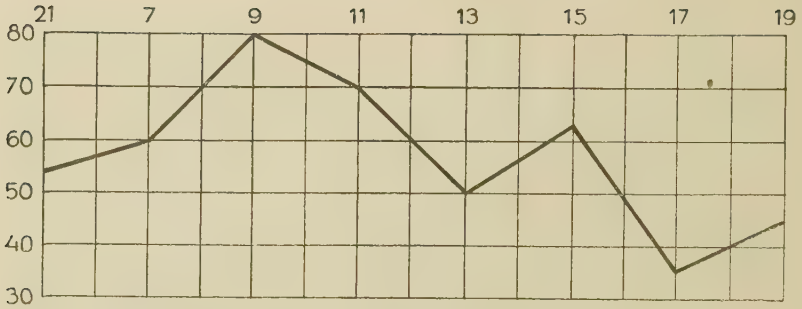
In 7 van de 9 krommen geeft de ochtend urine de hoogste indoxylwaarde. In de beide andere gevallen (4 en 5) was de uitscheiding over den geheelen dag gering.

Slechts 1 maal (9) kwam abnorme ochtendwaarde bij normale uitscheiding voor. Nooit kwam normale ochtendwaarde bij abnorme uitscheiding voor.

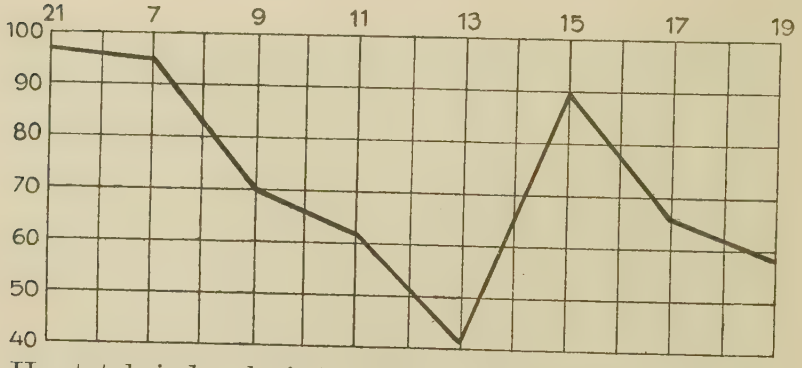
Bij de hieronder volgende krommen wijzen de horizontale cijfers de tijden aan; de verticale cijfers het indoxylgehalte in milligrammen per 100 cc urine.



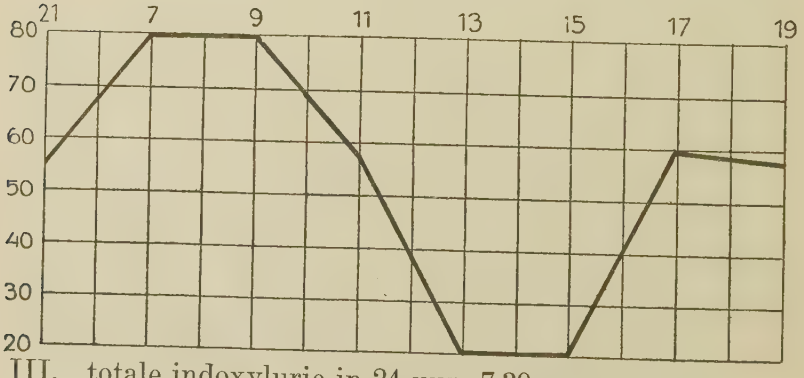
V. totale indoxylurie in 24 uur: 5,67 mgr.



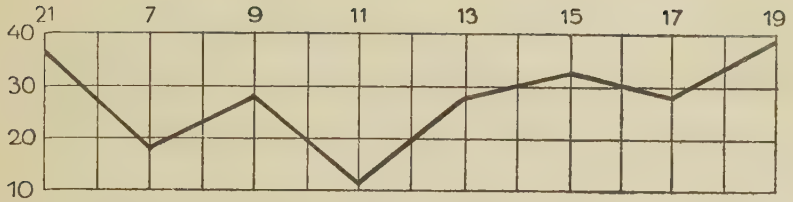
I. totale indoxylurie in 24 uur: 7,53 mgr.



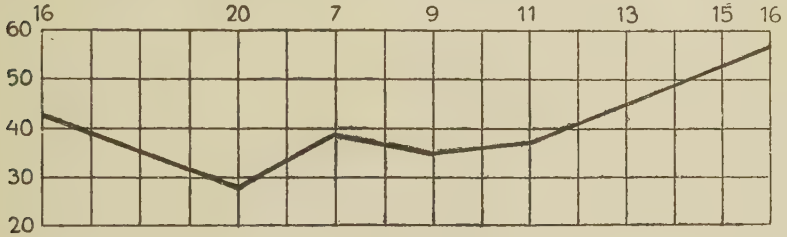
II. totale indoxylurie in 24 uur: ruim 8 mgr.



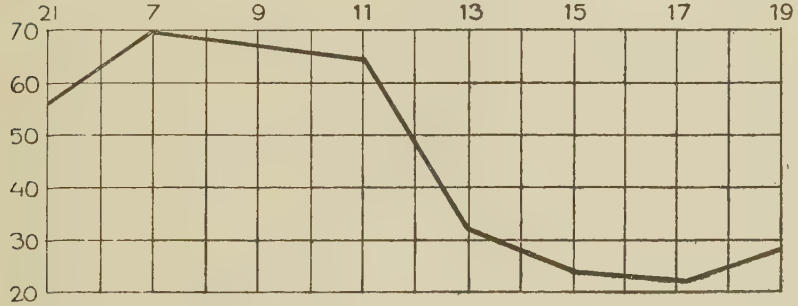
III. totale indoxylurie in 24 uur: 7,30 mgr.



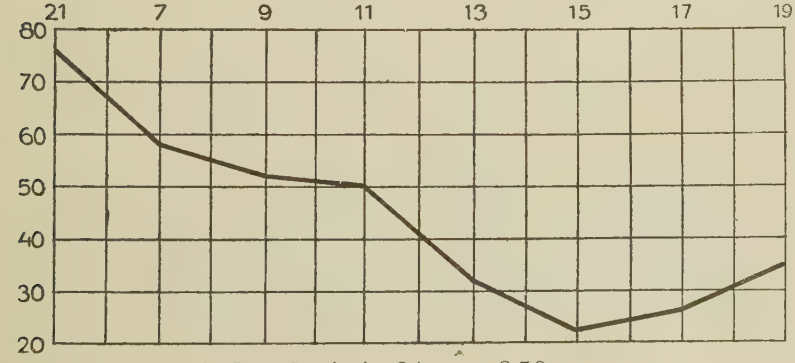
IV. totale indoxylurie in 24 uur: 4,36 mgr.



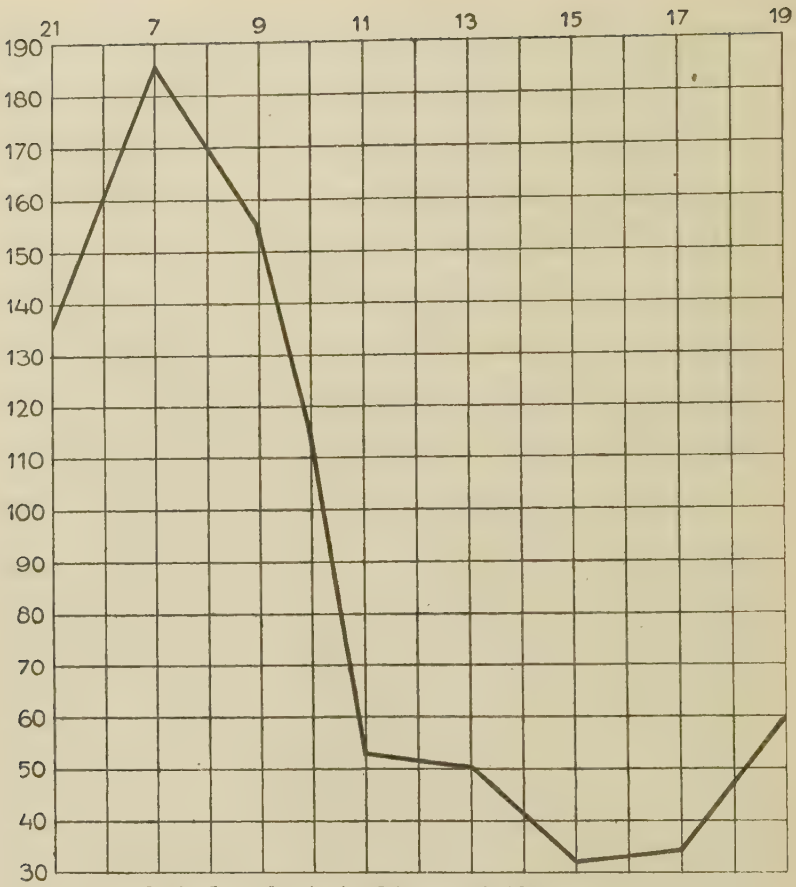
VI. totale indoxylurie in 24 uur: 5,44 mgr.



VII. totale indoxylurie in 24 uur: 5,13 mgr.



VIII. totale indoxylurie in 24 uur: 8,50 mgr.



IX. totale indoxylurie in 24 uur: 9,50 mgr.

Op grond van het bij 1e. en 2e. vermelde, lijkt het mij geoorloofd ook de ochtend urine van huidpatiënten voor mijn onderzoek te gebruiken.

Teneinde het noodzakelijke van quantitatieve indoxylbepalingen nog eens duidelijk aan te toonen, heb ik in meer dan 40 onderzoekingen tevens de qualitatieve reactie van Obermayer uitgevoerd. De uitslag hiervan geeft tabel 2. Hieruit blijkt tegelijk de uiterst betrekkelijke waarde van de reactie

van Obermayer: negatief, grenswaarden, positief tot zeer sterk positief; alle deze mogelijkheden vallen binnen waarden van 0,50 tot 1,03 mgr. indoxyl per 100 cc urine, d. w. z. binnen de grenzen van een normaal indoxylgehalte.

TABEL II.

Obermayer reactie	mgr. % indoxyl in de urine	
— (negatief)	0,50	(6 maal)
—	0,39	(4 maal)
—	0,28	
—	0,41	
—	0,43	
—	0,11	
—	0,30	(4 maal)
—	0,52	
—	0,60	(3 maal)
—	0,41	
—	0,50	
—	0,30	
± (grens)	0,74	(3 maal)
±	0,70	
+	0,70	
+	1,01	
+	1,08	
+	0,66	
+	0,72	
+ +	0,80	
+ +	0,87	
+ + +	1,03	
+ + +	1,12	
+ + +	2,36	
+ + +	1,14	
+ + +	2,10	
+ + +	2,12	
+ + +	1,95	

Bij mijn met hetzelfde doel verrichte onderzoek met de reactie van Jolles, was deze steeds positief, zoodat ook deze qualitatieve reactie van geen nut is bij een onderzoek naar verhoogde indoxyluitscheiding.

De hoeveelheid indoxyl, welke in 24 uur met de urine wordt uitgescheiden, kan belangrijke schommelingen vertoonen binnen bepaalde grenzen, over welke in de literatuur vrijwel overeenstemming bestaat. De waarden, reeds door Jaffe en Combe aangegeven, werden door latere schrijvers bevestigd en ook mijn voor-onderzoekingen gaven gelijke cijfers. Als normaal geldt een indoxyluitscheiding tot omtrent 12 mgr. per dag.

Als zeer hooge waarden kan men beschouwen een uitscheiding welke 15—20 mgr. bereikt.

Een uitscheiding van meer dan 20 mgr. per dag is zeker verhoogd. In vele gevallen zal men nu met duidelijke maagdarm afwijkingen te doen hebben. Door mij onderzochte urine van een typhus- en een dysenterie patiënt bevatte 26,40 en 24,78 mgr. indoxyl.

Olivet acht een indoxylurie tot 40 mgr. per dag normaal; dit komt zeker wel, doordat hij van de onjuiste gedachte uitgaat, in indoxylurie een diagnosticum te kunnen vinden voor carcinoom van het maag-darm kanaal.

In mijn beschouwingen over de herkomst van indoxyl moest ik de mogelijkheid open laten, dat in etterhaarden indol ontstaat en van daar uit geresorbeerd wordt. Voor mijn onderzoek was het dus van het grootste belang — iets wat Polano geheel voorbij zag — na te gaan of niet huidetteringen, welke veelvuldig secundair voorkomen, o.a. bij eczemen en akne, het indoxylgehalte van bloed en urine beïnvloeden.

Hiertoe onderzocht ik een aantal lijders aan scabies met uitgebreide secundaire pydermieën, welke in het Havenziekenhuis werden opgenomen.

In tabel III vindt men de resultaten van dit onderzoek:

TABEL III.

Nr.	Naam	Nationaliteit	Datum.	cc urine	s. g.	mgr. indox. per dag in urine	mgr. % indoxyl in bloed
1.	Kar.	Zweed	10/4	1425	1024	7,12	< 0,017
2.	Nei.	Noor	10/4	1020	1028	12,24	< 0,107
3.	Lui.	Nederl. *)	10/4	2000	1021	21,60	—
4.	Joh.	Zweed	12/4	800	1022	1,20	< 0,099
5.	Bor.	Noor	18/4	1200	1018	3,84	< 0,107
6.	Krist.	Noor	11/5	1375	1017	6,46	0,099
7.	Van H.	Nederl.	12/7	600	1014	1,80	0,080

*) In 5 dagen éénmaal ontlasting gehad.

Naar men ziet was bij 1 van 7 patiënten de daguitscheiding van de indoxyl verhoogd, en juist die patiënt had in zijn vijf verpleegdagen slechts éénmaal ontlasting gehad. Maagdarmstoornis was hier dus zeker aanwezig. Bloedonderzoek kon ik bij dezen patiënt niet verrichten. Bij de overigen was het indoxylgehalte van het serum niet verhoogd.

Uit dit contrôle-onderzoek blijkt, dat practisch gesproken, huidetteringen van geen invloed zijn op het indoxylgehalte van urine en bloed.

Na mij door de medegedeelde onderzoekingen voldoende zekerheid over de waarde van mijn cijfers te hebben verschaft, ging ik over tot het onderzoeken van de urine's van huidpatiënten. Bij voorkeur koos ik lijders aan eczemen, te weten lichen simplex chronicus Vidal en kindereczemen en voorts patiënten met akne vulgaris en rosacea, aangezien in de literatuur deze dermatosen het meest in verband worden gebracht met darmrotting.

Allereerst trachtte ik een algemeene indruk te verkrijgen over de indoxylurie bij huidlijders en bij niet-huidlijders. Hiertoe heb ik de uitslagen van 70 onderzoekingen (ochtendurine bij huidlijders) in tabel IV vereenigd en heb een berekening gemaakt als bij tabel I.

TABEL IV.

A = mgr. indoxyl per 100 cc urine.

Nr.	Naam	Datum	A.	Diagnosis	Opmerkingen
1.	De.	21/5	0,26	eczema seborrh.	
2.	Ro.	8/4	0,28	ecz. seborrh en intertrich.	zuigeling
3.	v. d. Bd.	17/5	0,12	eczema seborrh.	zuigeling
4.	Noo.	20/5	0,12	eczema seborrh.	zuigeling
5.	Nor.	19/6	0,12	eczema seborrh.	zuigeling
6.	Mej. Ku.	20/7	0,11	chron. eczeem	vingers beide handen
7.	v. Bra.	25/3	0,18	eczema seborrh.	zuigeling
8.	Nij.	25/3	0,30	lichen Vidal	
9.	Mej. Vo.	12/4	0,13	chron. eczeem	
10	„ Ho.	16/5	0,28	chron. eczeem	hals en r. arm
11.	Kru.	24/6	0,12	chron. eczeem	beenen en gelaat
12.	Mej. Bo.	8/4	0,20	ichthyosis	
13.	Do.	20/12	0,82	lichen Vidal	
14.	Mej. La.	28/12	0,37	lichen Vidal	
15.	Smi.	28/12	0,64	chron. eczeem	handen
16.	Mej. de H.	7/1	0,80	chron. eczeem	ani et vulvae
17.	„ Ri.	7/1	0,50	chron. eczeem	idem
18.	Be.	29/1	0,50	eczema senile	armen en nek
19.	Pe.	8/1	0,52	chron. eczeem	armen
20.	v. d. K.	27/1	0,70	chron. eczeem	handen en voeten
21.	Mej. St.	29/1	0,90	chron. eczeem	
22.	Ko.	1/4	0,47	chron. eczeem	borst en rug
23.	Mej. Pe.	15/4	0,43	eczema seborrh.	
24.	Bek.	7/1	0,64	eczema senile	
25.	de Br.	25/3	0,66	eczema seborrh.	zuigeling
26.	de Vr.	8/1	0,64	chron. eczeem	
27.	v. Ga.	15/1	0,41	chron. eczeem	acute verergering

Nr.	Naam	Datum	A.	Diagnosis	Opmerkingen
28.	v. Zw.	15/1	0,50	chron. eczeem	
29.	Mej. Kui.	24/1	1,05	chron. eczeem	
30.	Ho.	25/3	0,64	chron. eczeem	
31.	Kks.	25/3	0,41	psoriasis vulg.	
32.	Vee.	25/3	0,33	licht-dematitis	
33.	v. Ste.	25/3	0,50	eczema senile	
34.	Gi.	25/3	0,39	lichen Vidal	
35.	Stu.	25/3	0.54	lichen Vidal	
36.	v. Le.	25/3	0,37	lichen Vidal	
37.	v. d. B	25/3	0,43	eczema senile	
38.	v. Ba.	25/3	0,64	lichen Vidal	
39.	Mej. v. H.	28/4	0,58	chron. eczeem	lichen Vidal
40.	Mej. Ba.	27/4	0,75	chron. eczeem	lichen Vidal
41.	de Ro	7/4	0,58	chron. eczeem	idem
42.	v. Ha.	7/4	0,37	chron. eczeem	
43.	Jon.	12/4	0.45	lichen Vidal	
44.	Mej. v. Nr.	12/4	0,50	lichen Vidal	
45.	Roo.	15/4	0,56	lichen Vidal	
46.	Mej. Ve.	12/4	0,43	lichen Vidal	
47.	de Sm.	22/5	0,45	chron. eczeem	
48.	Sche.	29/1	0,41	chron. eczeem	beide beenen
49.	Oos.	9/4	0,41	chron. recid. eczeem	
50.	Mej. Ul.	12/5	0,75	chron. eczeem	lichen Vidal
51.	„ Bi	2/6	0,85	chron. eczeem	
52.	v. Bij.	21/7	0,89	chron. eczeem	lichen Vidal
53.	Mevr. Sc.	21/7	0,33	rosacea	
54.	v. Li.	23/4	0,82	rosacea	
55.	Hon.	24/6	0,52	rosacea	
56.	Oost.	21/3	0,37	eryth. circinat.	
57.	Mej. Kr.	27/1	0,89	pruritis cutan.	
58.	Blo.	19/1	0,54	lupus erythemat.	
59.	Kra.	4/4	0,50	eryth. exs. multif.	
60.	Mej. Sch.	3/3	0,50	dermatitisherpetif. Dühring	
61.	Pes.	6/5	0,72	prurigo Hebrae	

Nr.	Naam	Datum	A.	Diagnosis	Opmerkingen
62.	de Ko.	7/4	0,33	pityriasis rosea	
63.	Nu.	2/4	0,37	strof. infantum	
64.	Mej. Hij.	15/3	1,33	ecz. chron. vulvae	
65.	v. Wa.	22/1	1,31	eczema seborrh.	
66.	Pra.	25/3	1,16	acne vulgaris	
67.	Mej. v. Ho.	21/3	1,12	rosacea	
68.	Baa.	28/3	1,68	rosacea	
69.	Tro.	10/3	1,22	acne vulgaris	
70.	Hol.	21/7	1,53	psoriasis vulg.	

Nu blijkt dat, als wij ons houden aan het bij tabel I gezegde, tot groep I (0,00—0,30) behooren 12 urine's; tot groep II 61 en tot groep III 7. Teneinde deze cijfers met die van tabel I te kunnen vergelijken, is vermenigvuldiging met $^{10}/_{7}$ noodig, waarna de volgende gemiddelden voor elk tiental tiende milligrammen verkregen worden:

	Tabel I	Tabel IV
Groep I	$2^{2}/_{3}$	$5^{5}/_{7}$
Groep II	$9^{3}/_{8}$	bijna 11
Groep III	ruim $1\frac{1}{2}$	$^{9}/_{10}$

Vergelijking van deze gemiddelden wijst allerminst op verhoogde indoxylurie bij dermatosen; eerder zouden deze cijfers in tegenovergestelde richting wijzen. Echter houde men wel in het oog, dat bij tabel I in groep III een aantal maagdarmpatiënten het gemiddelde iets deden stijgen. Eenig verschil van beteekenis bestaat dus enkel in groep I.

Nadere beschouwing van de ziektegevallen brengt evenals bij Tabel I, ook nu enkele interessante gegevens naar voren:

Vooreerst blijkt dat 5 van de 12 urine's van Groep I afkomstig zijn van zuigelingen, terwijl onder de 58 urine's der beide andere groepen slechts 1 zuigelingenurine voorkomt.

Bedenkt men nu dat in tabel I geen zuigelingen voorkomen, dan is het verleidelijk het hooge gemiddelde van Groep I in tabel IV op rekening te plaatsen van deze zuigelingen, welke in deze tabel een onmiskenbare voorkeur voor groep I vertoonen.

Het aantal urine's van zuigelingen, door mij onderzocht is zeker te gering om hieraan gevolgtrekkingen te verbinden; echter het gevondene heeft zijn waarde, doordat het op zoo onverwachte wijze illustreert, hetgeen de theorie ons reeds kon leeren: de zuigelingenvoeding schept in den, bij den neonatus nog sterielen darm een ongunstig milieu voor rotting.

Voorts blijkt, dat bij de door mij onderzochte zuigelingeneczemen geen enkele maal verhoogde, doch steeds bepaald lage indoxylurie bestond. Bij chronische eczemen, ook bij type Vidal, is volkomen normaal indoxylgehalte van de ochtendurine regel. Slechts twee keer vond ik een waarde van groep III, en ook deze kwamen niet hoog in deze groep.

Bij de zeven gevallen van groep III vindt men echter vier urine's van acne- en rosaceapatiënten, terwijl onder de 63 overige urine's slechts 3 rosacea-urine's zijn. Deze cijfers zeggen op zichzelf weinig. De uitkomsten van het overig onderzoek wettigen, dat ik hier vast wijs op deze neiging tot groep III van een deel der door mij onderzochte acne en rosacea urine's.

Tot zoover het ter oriëntatie en tot aanvulling verrichte onderzoek der ochtendurine's.

Thans volge een bespreking van het onderzoek der 24-uurs urine's. Ik heb deze samengevoegd in tabel V, gerangschikt naar indoxylgehalte boven of onder de 12 mgr. per dag.

TABEL V.

A = mgr. indoxyl in 24 uur.

Nr.	Naam	Dat.	Diagnosis	Urine cc.	Urine s.g.	A
1.	Ho.	25/3	lichen Vidal	960	1015	6,14
2.	Haa.	25/3	seborrh. eczeem	2040	1016	8,36
3.	Vee.	25/3	lichen Vidal	960	1017	3,17
4.	v. Br.	26/3	eczema senile	2400	1014	4,32
5.	v. St.	26/3	seborrh. eczeem	1400	1015	7,00
6.	Sis.	26/3	lichen Vidal	1750	1016	6,82
7.	Stu.	26/3	lichen Vidal	1040	1020	5,61
8.	de Br.	26/3	seborrh. eczeem	>400	1020	>2,64
9.	Pr.	4/4	lichen Vidal	670	1026	7,77
10.	v. Le.	26/3	eczema senile	1400	1015	5,18
11.	Nij.	4/4	lichen Vidal	690	1010	2,01
12.	v. d. B.	5/4	lichen Vidal	850	1017	3,65
13.	v. Ba.	26/3	lichen Vidal	1400	1019	8,96
14.	v. Ko.	2/4	chron. eczeem	1250	1022	5,87
15.	de K.	7/4	eryth. exsud. multiforme	900	1024	4,50
16.	de R.	7/4	chron. eczeem	900	1019	5,22
17.	v. Ha.	7/4	chron. eczeem	950	1012	3,51
18.	de K.	7/4	pityriasis rosea	980	1020	5,23
19.	Kind R.	8/4	seborrh. eczeem	300	1010	0,84
20.	Oo.	9/4	chron. eczeem	1000	1009	4,10
21.	Juffr. Oo.	9/4	erythema circinata	1350	1011	5,36
22.	Juffr.Nsi.	1/4	rosacea	1750	1015	6,47
23.	de Gr.	6/4	chr. ecz. univers.	1700	1019	4,56
24.	Wi.	6/4	lichen Vidal	1250	1028	8,00
25.	de Be.	6/4	chr. ecz. univers.	1750	1018	7,17
26.	Ke.	6/4	eczeem liezen	500	1015	1,00
27.	Hol.	24/4	rosacea	1175	1028	5,34
28.	Kru.	24/6	chron. eczeem	2100	1012	3,23
29.	Pa.	25/5	rosacea	775	1025	6,08

Nr.	Naam	Dat.	Diagnosis	Urine cc.	Urine s.g.	Urine A
30.	Pe.	6/5	prurigo Hebrae	800	1026	5,58
31.	Tro.	10/3	acne vulgaris	1400	1015	17,08
32.	Kü.	15/3	acne vulgaris	1250	1016	14,52
33.	Mej. Ho.	21/3	rosacea	1200	1018	13,44
34.	Bu.	28/3	rosacea	1150	1012	19,32
35.	Mej. v. L.	23/4	rosacea	1950	1015	15,99
36.	Mej. v. L.	4/4	rosacea	900	1012	31,86

De cijfers van bovenstaande tabel V leeren ons, dat van eenige verhooging van indoxylurie bij eczeemlijders, ook bij type lichen Vidal geen sprake is: bij 24 onderzoekingen vond ik steeds volstrekt normale waarden.

Terstond valt ons op, dat de urine van de nrs. 31—36, welke „zeer hooge waarden" of zelfs abnorm hooge indoxylurie vertoonen, alle afkomstig van acne vulgaris- en rosaceapatiënten zijn.

Onder de 30 normale urine's treft men slechts 3 rosacealijders aan.

Dit verschillend gedrag van acne-rosacea eenerzijds, eczemen anderzijds, onderstreept ten volle hetgeen ik vond bij onderzoek van de ochtendurine's. Met te meer nadruk wijs ik dus op de hier wel duidelijk uitgesproken neiging tot zeer hooge indoxylurie bij een deel van de door mij waargenomen lijders aan acne vulgaris en rosacea.

Terloops vermeld ik hier dat de laagste dagurine afkomstig is van een zuigeling (nr. 19); ook hier dus weer gelijk resultaat als bij de zuigelingen van tabel IV.

* * *

Bij samenvatting van de uitslagen van het onderzoek van de urine van 106 huidpatiënten kom ik tot deze gevolgtrekkingen:

De eczemen, welke veelvuldig bij zuigelingen ontstaan, komen voor bij volkomen normaal en bij zeer gering indoxylgehalte van de urine; verhoogde indoxylwaarden vond ik hierbij niet.

Chronische eczemen, met name het type Vidal, komen voor bij volkomen normaal indoxylgehalte van de urine. Slechts twee maal vond ik matig hooge indoxylurie.

Uit het onderzoek van de urine van lijders aan acne vulgaris en rosacea blijkt in meer dan de helft der door mij onderzochte gevallen, zeer hooge of abnorm hooge indoxylurie te bestaan.

* * *

B. Bloedonderzoek.

Indien darmrottingsproducten invloed zouden hebben op het ontstaan van dermatosen, kunnen wij ons voorstellen, dat langs de bloedbaan het transport van de geresorbeerde stoffen plaats vindt. Een verhoogd gehalte aan bloedindoxyl zal, indien de nier goed werkt, wijzen op vermeerderde resorbtie van de gewraakte stoffen vanuit den darm.

Een bestaande hyperindoxylaemie nu behoeft niet in de urine tot uiting te komen, hetzij dat afbraak van de indoxyl plaats grijpt, hetzij dat de nier beschadigd is. Omgekeerd zal het indoxylgehalte van de urine geen bewijs kunnen leveren voor het al of niet bestaan van hyper-indoxylaemie.

Om deze redenen achtte ik het bloedonderzoek een belangrijk onderdeel ter beantwoording van de vraag, welke ik mij had gesteld.

Teneinde ook nu weer te kunnen werken met cijfers, door mijzelf nagegaan, heb ik de gemiddelden voor indoxylaemie, welke ik in Hoofdstuk IV in aansluiting aan de desbetreffende literatuur besprak, vergeleken met eigen cijfers, verkregen door onderzoek van het bloed van contrôlepersonen en van twee nierlijders.

De hieronder volgende tabel VI toont U deze vergelijking.

TABEL VI.

1.	diagnosis :	vingerfractuur	; 0,071	mgr. %	indoxyl
2.	„ :	nihil	; 0,091	„	„
3.	„ :	nihil	; 0,107	„	„
4.	„ :	nihil	; 0,064	„	„
5.	„ :	Gonorrhoe	; 0,091	„	„
6.	„ :	nihil	; 0,071	„	„
7.	„ :	chronische nephritis	; 0,213	„	„
8.	„ :	chronische nephritis	; 0,256	„	„

De gemiddelden van Rosenberg voor niet-nierlijders kon ik dus bevestigen en ter vergelijking gebruiken.

Ik was in de gelegenheid van ruim veertig patiënten bloedonderzoek te verrichten. Het huidlijden was bij deze personen duidelijk uitgebreid aanwezig. Tabel VII geeft de uitslag van dit onderzoek.

TABEL VII.

Diagnosis: a c n e v u l g a r i s.

Nr.	Naam	Datum	mgr. % indoxyl
1.	Tro.	10/3	0,120
2.	Ki.	15/3	0,128
3.	Ci.	6/4	0,107
4.	Sac.	8/6	0,107
5.	Ld. I	8/6	0,107
6.	Ld. II	8/6	0,071
7.	v. Ha.	17/6	0,091
8.	N. H.	17/6	0,107
9.	Ker.	27/6	0,107
10.	v. Gef.	20/7	0,107
11.	Um.	24/7	0,080
12.	v. Dr.	24/7	0,128
13.	Lam.	27/7	0,107
14.	Pet.	31/7	0,128

Diagnosis: acne rosacea.

Nr.	Naam	Datum	mgr. % indoxyl
15.	Ba.	28/3	0,135
16.	v. Li.	23/4	0,160
17.	Mie.	20/5	0,120
18.	v. d. A.	23/5	0,128
19.	v. E.	6/6	0,080
20.	v. d. K.	6/6	0,100
21.	La.	10/6	0,091
22.	de W.	8/6	0,064
23.	Ho.	10/6	0,071
24.	Hon.	22/6	0,091
25.	Roo.	27/6	0,128
26.	v. Do.	24/7	0,091

Diagnosis: chronisch eczeem.
(V = lichen Vidal.)

27.	Ko.	2/4	< 0,099
28.	de R.	7/4	0,091—0,107
29.	v. H.	7/4	< 0,107 V.
30.	Kr.	23/5	0,091 V.
31.	Mi.	23/5	< 0,099
32.	Cr.	23/5	0,099 V.
33.	t. Ha.	23/5	< 0,099 V.
34.	Bui.	6/6	0,091 V.
35.	de Gr.	6/6	0,080
36.	Wi.	6/6	0,091
37.	de Be.	6/6	0,080 V.
38.	Soe.	10/6	0,128 V.
39.	De.	27/6	0,107 V.
40.	La.	27/6	0,160 V.
41.	Bi.	27/6	0,091 V.
42.	Ar.	24/7	0,080 V.

Wanneer ik overeenkomstig de bepalingen van anderen en de contrôle van mijzelf 0,107 mgr. indoxyl per 100 cc. serum

als bovengrens van het normale indoxylgehalte aanneem, blijkt uit tabel VII:

dat bij 42 lijders aan acne vulgaris, acne rosacea of chronisch eczeem in elf gevallen hyperindicanaemie wordt aangetroffen;
dat slechts 2 maal hyperindicanaemie bij 16 eczematici, echter 9 maal hyperindicanaemie bij 26 lijders aan acne vulgaris en -rosacea voorkomt.

Tot welke gevolgtrekkingen deze, op zich zelve weinig sprekende cijfers aanleiding geven, bespreek ik in het volgende hoofdstuk. Hier zij slechts de aandacht er op gevestigd, dat m. i. de beteekenis dezer cijfers bepaald wordt door het feit dat het bloedonderzoek volkomen bevestigt, hetgeen het urine-onderzoek leerde: bij eczematici kon ik geen verhoogde indoxyl uitscheiding of circulatie waarnemen, terwijl bij een groep van de door mij onderzochte lijders aan acne vulgaris en rosacea hooge of verhoogde indoxylwaarden van urine of bloed voorkwamen.

HOOFDSTUK VII.

Slotbeschouwing.

In de inleiding van dit proefschrift vermeldde ik, dat herhaalde malen in de literatuur darmrotting als oorzaak van dermatosen wordt opgegeven. Daar de waarnemingen, waarop deze uitspraken berustten, vaak weinig overtuigend waren, voorzag ik de mogelijkheid, dat mijn onderzoek een negatief resultaat kon hebben, doch ik meende, dat het aantoonen en weerleggen van onjuiste opvattingen ook niet zonder waarde behoefde te zijn. Alvorens nu na te gaan of ook in positieve richting mijn onderzoek iets heeft opgeleverd, wil ik eerst bij de andere zijde nader stilstaan.

In hoofdstuk II kon ik vele waarnemingen over indoxylurie bij dermatosen verzamelen. Bij lezing ervan blijkt vooreerst, dat vaak zeer positieve conclusies op wel veel minder positieve waarnemingen gegrond zijn. Voorts wordt in bijna alle publicaties van „positieve indicanurie" gesproken, zonder dat men zich zelfs de vraag voorlegt, welke beteekenis men hieraan mag hechten.

Ik heb mij daarom zoover mij dit mogelijk was, op de hoogte gesteld van hetgeen er over de indoxyluitscheiding bekend is en hiervan in hoofstuk III en IV een overzicht gegeven. Dit leidde tot de overtuiging, dat nagenoeg alle door mij verzamelde beschouwingen over darmrotting als

oorzaak van huidziekten waardeloos zijn. In het werk van Polano, dat uiterst nauwkeurig is verzorgd, trof ik juist in de indoxylbepalingen een technische onvolledigheid.

Wat nu mijn onderzoek betreft, het volgende.

In hoofdstuk IV kon ik vermelden:

dat ik bij chronische eczemen volkomen normaal indoxylgehalte van de ochtendurine vond;
dat ik bij chronische eczemen volkomen normale indoxyluitscheiding per etmaal gemeten vond;
dat ik bij chronische eczemen volkomen normaal indoxylgehalte van het bloedserum vond.

Op grond hiervan kom ik tot de conclusie:

dat althans voor chronische eczemen een vermeerderde circulatie van darmrottingsstoffen geen actiologische factor vormt.

Over mijn onderzoekingen bij lijders aan akne vulgaris en rosacea, kon ik in Hoofdstuk VI vermelden:

dat in meer dan de helft der onderzochte gevallen de ochtendurine een uitgesproken hoog indoxylgehalte vertoonde;
dat in meer dan de helft der onderzochte gevallen de dagurine een uitgesproken hoog indoxylgehalte vertoonde;
en dat in ruim een derde der onderzochte gevallen een hyperindoxylaemie bestond.

Wanneer wij na deze waarnemingen darmrotting voor deze huidaandoeningen mede verantwoordelijk willen stellen, en daarmede kom ik tot hetgeen ik de positieve zijde van

mijn resultaten noemde, dienen wij ons het navolgende goed voor oogen te houden:

Een absoluut, een obligatoir oorzakelijk verband mag zeker niet worden aangenomen: hooge indoxylaemie — en veel hooger dan de door mij waargenomene — is regel bij chronische nephritis, waarbij omtrent een veel voorkomen van rosacea en acne vulgaris niets bekend is.

De eenige oorzaak voor deze huidaandoeningen kan de darmrotting niet zijn: eenerzijds ontbreekt hyperindoxylaemie in ruim de helft der gevallen, anderzijds zijn stellig vaak andere aetiologische factoren in het spel, als alkoholmisbruik, stoornissen en schommelingen in de interne secretie, terwijl toch ook zeker praedisponeerende momenten van de huid een rol spelen.

In hoeverre inwendige stofwisselingsprocessen de ontvankelijkheid van de huid bepalen voor het optreden van de hier bedoelde dermatosen en in hoeverre de hier genoemde momenten bij bestaande dispositie de verschijnselen kunnen opwekken, is ons niet bekend. De constellatie van factoren, welke huidlijden doet optreden, kennen wij in het algemeen niet.

Dat althans voor akne vulgaris en rosacea abnorme darmrotting één dezer factoren kan zijn, meen ik uit mijn onderzoek te mogen afleiden.

Naast hetgeen ik de negatieve en de positieve uitslag van mijn onderzoek noemde, moge mijn proefschrift er mede op wijzen, dat ook de dermatologie niet gebaat is door de herhaaldelijk in de literatuur voorkomende, met stelligheid uitgesproken meeningen, waarvoor echter het bewijs niet of onvoldoende geleverd wordt, daar consciëntieus uitvoerig onderzoek, waarbij met alle in aanmerking komende factoren rekening wordt gehouden, ontbreekt. Slechts uitgebreid systematisch onderzoek zal op den duur wellicht een beter inzicht kunnen geven in de vele moeilijkheden, welke thans nog een op het spoor komen der aetiologische momenten in den weg staan.

Literatuuropgave.

1. Hammarsten, O. Lehrbuch der Physiologischen Chemie, 1922.
2. Gorter, E. Nederl. Tijdschrift v. Geneesk. 1918, II, 1206.
3. Gorter, E. Archives de Médecine des Enfants, 1908, 593.
4. Heller, Arch. f. Phys. und path. Chemie u. Mikrosk. 1845, 2.
5. Baumann en Brieger. Zeitschrift f. phys. Chemie, 1879, 3.
6. Hoppe—Seyler, G. idem, 97. (cit. n. Hammarsten).
7. Kühne. Berichte deutsch. chem. Gesellsch. 8, 1, 206.
8. Nencki. ibidem (cit. n. Gentzen).
9. Gentzen, Max. Dissertation Königsberg i. Pr. 1904.
10. Brieger. Berichte deutsch. chem. Gesellsch. 10, 1, 1027.
11. Salkowsky, E. en H. ibidem 13, I en II.
12. Nencki en Bovet. Monatshefte f. Chem. 10; 506 (cit. n. Gentzen).
13. Hopkins en Cole. Journal of Physiology 27.
14. Ellinger en Flamand. (cit. n. Hammarsten).
15. Dakin. Journal of biolog. chem. 44.
16. Combe. L'autointoxication intestinale, 1907.
17. Jaffe. Literatuuropgaven bij Gentzen en bij Scholz.
18. Olivet. Klin. Wochenschrift, 1928, 51.
19. London, e.a. Zeitschrift f. physiol. chem. 46—57.
20. Macfadyen, Nencki en Sieber. Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmakologie, 28.
21. Luger, A. Grundriss der klinischen Stuhluntersuchung, 1928.
22. Schmidt—v. Noorden. Klinik der Darmkrankheiten.
23. Stierlin, E. cit. n. v. Noorden.
24. Schmidt en Strasburger. Die Fäzes des Menschen 1915.
25. Porges, O. Wiener klin. Wochenschrift, 1926—20.
26. Scholz, H. Dissertation, Königsberg i. Pr. 1903.

27. Senator. Zeitschrift f. physiolog. Chemie, 1880, 4.
28. Becher. Münchener med. Wochenschr. 1928, 11.
29. Porcher. cit. n. Gorter.
30. Becher, Litzner en Doenecke. Münchener med. Wochenschrift, 1927, 39.
31. Strauss, H. Deutsche med. Wochenschrift, 1912, 16.
32. Wang. Zeitschr. f. physiolog. Chemie, 25—27.
33. Bouma. ibidem 27—32, cit. n. Scholz.
34. Bouma. Deutsche med. Wochenschrift, 1902, 39.
35. Jolles. Medizinische Klinik, 1919, 33.
36. Obermayer en Popper. Z.f. klinische Medizin, 1911, 332.
37. Tschertkoff. Deutsche med. Wochenschrift, 1914, 36.
38. Haas. Münchener med. Wochenschrift, 1915, 31.
39. Rosenberg. Klinik der Nierenkrankheiten, 1927.
40. Brugi, A. Rivista critica di clin. med. 1924, 30 (cit. n. Ned. T. v. Geneesk.).
41. Dongen, J. A. van Nederlandsch Tijdschr. v. Geneesk. 1925, I, 738.
42. Rosenberg. Berliner klin. Wochenschrift 1916, 49.
43. Deutsch. Medizinische Klinik 1919, 2.
44. Storm van Leeuwen. Allergische Krankheiten 1928.
45. Tissot van Patot. Proefschrift Leiden 1929.
46. Singer. Wiener klin. Wochenschrift 1894, 7, 37.
47. Freund. ibidem, 1894, 7, 39.
48. Spiethoff. Münchener med. Wochenschrift1912, 18.
49. Lier en Porges. Wiener klin. Wochenschrift 1913, 48.
50. Bloch. Medizinische Klinik, 1925, 1628.
51. Singer. ibidem 1925, 1667.
52. Ehrmann. ibidem.
53. Porges. Wiener klin. Wochenschrift, 1926, 20.
54. Highman. Archiv Dermatol. & Syphil. March 1925.
55. Wise, Fred en Ramirez. A. D. S. June 1925.
56. Burgess. A. D. S. August 1927.
57. Polano. Proefschrift Leiden 1908.

STELLINGEN.

I. Uit klinisch en uit hygiënisch oogpunt behoort „alastrim" te worden ondergebracht bij de pokken-groep; dezelfde maatregelen als tegen pokken behooren ook tegen „alastrim" te worden genomen.

II. Rottingsprocessen in den darm spelen geen belangrijke rol aetiologisch moment bij chronisch eczeem.

III. Bij een aanzienlijk percentage der lijders aan acne rosacea en acne vulgaris bestaat verhoogd indoxylgehalte van bloed en urine.

IV. Bij de behandeling van malaria tropica met chinine en plasmochine verdient het overweging, reeds vóór de gameten in het bloed aantoonbaar zijn, met de plasmochinetoediening te beginnen.

V. Voor het stellen van de diagnose: kala-azar verdient de trepanatie van het borstbeen de voorkeur boven milt- en leverpunctie.

VI. Dwangmaatregelen bij bestrijding van geslachtsziekten hebben alleen succes in een dwanggemeenschap.

VII. Bij arthritis gonorrhoica verdient, ter verbetering der prognose, het zoo spoedig mogelijk beginnen met actieve en passieve beweging meer aanbeveling dan het langdurig geïnactiveerd houden van het gewricht.

VIII. Ulcus vulvae chronicum elephantiacum is te beschouwen als een gevolg van lymphogranuloma inguinale.

IX. Bij traumatische hersendrukverhooging verdient het aanbeveling, alvorens tot operatie over te gaan, het intraveneus toedienen van een hypertonische zout- of glucoseoplossing te overwegen.

X. Ook bij niet-diabetisch coma kan hypotonie van den bulbus voorkomen.

XI. Het is aanbevelenswaardig, bij alle meer ernstige keelaandoeningen volledige bloedtellingen te verrichten, teneinde op deze wijze mogelijk beter inzicht te verkrijgen in het voorkomen en verloop ook van lichte, niet letaal verloopende gevallen van agranulocytose.